

**Einfluss der vom Patienten selbständig durchgeführten
Anpassungen der Insulindosis auf die glykämische Kontrolle bei
Diabetes mellitus Typ 2**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades
doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich Schiller Universität Jena

von Eugen Beluchin
geboren am 11.09.1986 in Riga

Gutachter:

1. Prof. Dr. U. A. Müller, Jena
2. Prof. Dr. M. Spraul, Rheine
3. Prof. Dr. W. Kerner, Karlsburg

Tag der öffentlichen Verteidigung: 03.04.2012

Abkürzungsverzeichnis:

ADA	American Diabetes Association
BMI	Body- Mass- Index
BOT	basal unterstützte orale Diabetestherapie
CoDIM	Cost of Diabetes Mellitus
CT	konventionelle Insulintherapie
DCCT	Diabetes Control and Complications Trial
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
DM1	Diabetes mellitus Typ 1
DM2	Diabetes mellitus Typ 2
EMIL [®]	Elektronisches medizinisches Informationssystem zur Langzeitdokumentation chronischer Erkrankungen
FIT	flexible Insulintherapie
HbA1c	glykosyliertes Hämoglobin
HPLC	Hochleistungschromatographie
ICT	intensivierte konventionell Insulintherapie
IDF	International Diabetes Federation
IFG	Impaired fasting glucose (erhöhte Nüchtern- Blutglukose)
IGT	Impaired glucose tolerance (gestörte Glukosetoleranz)
IE	internationale Einheiten
KE	Kohlenhydrateinheiten
KHK	koronare Herzkrankheit
NPH	neutrales Protamin Hagedorn
n.s.	nicht signifikant
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
RCT	randomised controlled trial
SIT	supplementäre Insulintherapie
UKPDS	United Kingdom Prospektive Diabetes Trial

Inhaltsverzeichnis:

1. Zusammenfassung	7
2. Einleitung.....	9
2. 1 Definition und Klassifikation des Diabetes mellitus.....	9
2. 2 Prävalenz des Diabetes mellitus	10
2. 3 Komplikationen und Folgeerkrankungen	12
2. 4 Diabetesbezogene Kosten	12
2. 5 Therapieziele.....	15
2. 6 Behandlungsstrategien.....	16
2. 6. 1 Basal unterstützte orale Diabetestherapie	17
2. 6. 2 Konventionelle Insulintherapie.....	17
2. 6. 3 Intensivierte konventionelle Insulintherapie	18
2. 7 Strukturierte Patientenschulungen.....	18
2. 7. 1 Anforderungen an die Patientenschulung.....	20
2. 7. 2 Behandlungs- und Schulungsprogramm für Patienten mit Typ 2 Diabetes ohne Insulintherapie.....	22
2. 7. 3 Behandlungsprogramm für Patienten mit Typ 2 Diabetes mit konventioneller Insulintherapie.....	22
2. 7. 4 Behandlungsprogramm für Patienten mit Typ 2 Diabetes mit präprandialer Insulintherapie	23
2. 8 Bedeutung der Insulindosisanpassungen	24
3. Ziele der Arbeit.....	28
4. Methodik	29
4. 1 Studiendesign.....	29
4. 2 Definition der Insulindosisanpassung.....	29
4. 2 Erfassung der Insulindosisanpassungen	30
4. 4 Klinische Messparameter	31
4. 4. 1 HbA1c	31
4. 4. 2 BMI	32
4. 5 Statistik	32

5. Ergebnisse	34
5. 1 Studienpopulation	34
5. 2 Patientencharakteristika	34
5. 3 Selbstanpassung der Insulindosis	35
5. 3. 1 Häufigkeit der Insulindosisanpassung	35
5. 3. 2 Bildung von Insulindosisanpassungs- Tertilen	37
5. 4 Vergleich des niedrigsten und höchsten Insulindosisanpassungs- Tertils mittels T- Test	38
5. 4. 1 Körpergewicht	38
5. 4. 2 HbA1c	40
5. 4. 3 Insulinmenge, Anzahl der Insulininjektionen und Anzahl der Blutzuckerselbstkontrollen	41
5. 5 Vergleich zwischen konventioneller (CT) und intensivierter Insulintherapie (ICT)	44
5. 5. 1 Anzahl der Insulindosisanpassungen bei Patienten mit CT und ICT	45
5. 5. 2 Insulinmenge, Anzahl der Insulininjektionen und Anzahl der Blutzuckerselbstkontrollen bei Patienten mit CT und ICT	46
5. 5. 3 HbA1c und Körpergewicht bei Patienten mit CT und ICT	49
5. 6 Einflüsse auf den HbA1c- Wert	51
6. Diskussion	52
6. 1 Insulindosisanpassungen	53
6. 2 Andere Formen der Dosisanpassung	59
6. 3 HbA1c	60
6. 4 Körpergewicht	61
6. 5 Einfluss der strukturierten Patientenschulung	62
6. 6 Vergleich zwischen CT und ICT	63
6. 7 Regressionsanalyse	66
6. 8 Diabetesbezogene Kosten	66
6. 9 Weitere Limitationen	69
7. Schlussfolgerungen	71

8. Literatur- und Quellenverzeichnis	72
9. Abbildungsverzeichnis	80
10. Tabellenverzeichnis	81
11. Danksagung	82
12. Ehrenwörtliche Erklärung	83

1. Zusammenfassung

Die intensivierte Insulintherapie (ICT) mit getrennter Substitution von prandialem und basalem Insulin verbesserte bei Patienten mit Typ 1 Diabetes den Glukosestoffwechsel und die Lebensqualität und führte zu einer mittel- und langfristigen Abnahme von mikro- und makrovaskulären Komplikationen. Der Vorteil der ICT ist die bessere Möglichkeit zur Anpassung der Insulindosis an aktuelle Blutglukosewerte, den gewünschten Kohlenhydratgehalt der Mahlzeiten, sowie geplante körperliche Aktivitäten. Seit Publikation der Kumamoto- Studie im Jahr 1995 wurde diese Therapieform zunehmend auch bei Patienten mit Typ 2 Diabetes angewandt. Allerdings lassen aktuelle randomisierte, prospektive Untersuchungen zunehmend Zweifel bezüglich der Überlegenheit einer intensivierten gegenüber einer konventionellen Insulintherapie aufkommen. Ob die Möglichkeiten der Selbstanpassung der präprandialen Insulindosis von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 überhaupt genutzt wird, wurde in den publizierten Studien nicht beschrieben. Ziel dieser Untersuchung ist deshalb die Beschreibung der Häufigkeit der Insulindosisanpassung durch Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und die Assoziation zur mittelfristigen Glykämie, gemessen am HbA1c.

Patienten und Methoden:

Die vorliegende Studie ist eine Querschnittsanalyse. Die Untersuchung erfolgte in der Poliklinik für Endokrinologie und Stoffwechselerkrankungen des Universitätsklinikums Jena im Jahr 2008 über einen Zeitraum von 12 Wochen. Während des Beobachtungszeitraumes wurden Daten von 300 geschulten, insulinbehandelten Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 erhoben (Alter 66,8 J.; Zeit seit Diabetesdiagnose 15,8 J.; BMI 32,9 kg/m²; HbA1c 7,4 %). Alle Patientencharakteristika wurden mit Hilfe der elektronischen Patientenakte EMIL[®] erfasst. Anhand der Dokumentationen in den Patiententagebüchern wurde die Anzahl der Insulindosisanpassungen im Verlauf der letzten 14 Tage ermittelt. Als Insulindosisanpassung wurde jede Veränderung der Insulindosis im Vergleich zur Dosis der gleichen Tageszeit des Vortages gewertet. Mehr

als zwei Insulininjektionen pro Tag wurden als intensivierete Insulintherapie definiert. Für die Analyse wurde das Patientenkollektiv in Tertile eingeteilt (1. Tertil: keine Insulindosisanpassungen; 2. Tertil: 1- 13 Anpassungen; 3. Tertil: >13 Anpassungen) und das niedrigste mit dem höchsten Tertil verglichen.

Ergebnisse:

193 von 300 insulinbehandelten Patienten mit Typ 2 Diabetes (64 %) führten mindestens eine Insulindosisanpassung in den letzten 14 Tagen durch. Patienten ohne Insulindosisanpassungen waren im Vergleich zu Patienten mit häufigen Insulindosisanpassungen älter (68,9 vs. 64,5 Jahre; $p<0,001$), hatten ein kürzeres Follow up (5,3 vs. 8,7 Jahre; $p=0,001$) und einen niedrigeren Sozialstatusscore (9,8 vs. 11,5 Punkte; $p=0,001$). Es konnten keine signifikanten Unterschiede bezüglich des BMI, der Geschlechtsverteilung und der Diabetesdauer beobachtet werden. Patienten ohne Insulindosisanpassungen hatten gegenüber den Patienten mit häufigen Anpassungen (>13) eine signifikant niedrigere Insulindosis (53,6 vs. 77,3 IE; $p=0,001$). Die Anzahl der Insulininjektionen sowie die Anzahl der Blutglukoseselbstmessungen waren bei Patienten ohne Dosisanpassungen ebenfalls niedriger (2,4 vs. 3,7 Injektionen/d; $p<0,001$ sowie 18,6 vs. 26,3 Tests/Woche). Bezüglich des mittleren HbA1c konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen beobachtet werden (7,5 vs. 7,3 %; n.s.). Im Vergleich zwischen intensivierter und konventioneller Insulintherapie konnten ebenfalls keine Unterschiede im mittleren HbA1c festgestellt werden (7,4 vs. 7,3 %; n.s.). Allerdings passten die Patienten mit ICT signifikant häufiger ihre Insulindosis an (15,7 vs. 5,1 Dosisanpassungen/ 14d; $p<0,001$).

Schlussfolgerung:

Rund zwei Drittel der geschulten Patienten mit Typ 2 Diabetes einer Universitätspoliklinik passen ihre Insulindosis mindestens einmal innerhalb von 14 Tagen an. Es gibt keine Assoziationen zwischen Häufigkeit der Insulindosisanpassung und dem HbA1c. Trotz der ca. dreifach häufigeren Insulindosisanpassungen bei der ICT verglichen zur CT gab es keine Unterschiede im HbA1c.

2. Einleitung

2. 1 Definition und Klassifikation des Diabetes mellitus

Der Diabetes mellitus ist ein Sammelbegriff für zahlreiche chronische Stoffwechselstörungen, die mit einer Hyperglykämie einhergehen (ADA 2010). Die äthiologische Klassifikation des Diabetes mellitus beschreibt folgende Typen:

1. Der Diabetes mellitus Typ 1 (DM1) entsteht durch eine Zerstörung der β -Zellen, welche zu einer absoluten Insulindefizienz führt. Dieser Prozess ist entweder autoimmun vermittelt oder idiopathisch.
2. Der Diabetes mellitus Typ 2 (DM2) variiert von einer Insulinresistenz mit relativem Insulinmangel bis zu einem vorwiegend sekretorischen Defekt mit Insulinresistenz.
3. Weiterhin werden spezifische Subtypen unterschieden.
 - a. genetischer Defekt der β -Zellen des Pankreas (MODY 1-3),
 - b. genetische Defekte der Insulinwirkung,
 - c. Erkrankungen des exokrinen Pankreas,
 - d. Endokrinopathien,
 - e. Medikamenten- oder Chemikalien – induziert,
 - f. Infektionen,
 - g. ungewöhnliche Formen des immun vermittelten Diabetes und
 - h. andere genetische Syndrome, die gelegentlich mit Diabetes mellitus assoziiert sind.
4. Der Gestationsdiabetes stellt eine weitere Form des Diabetes mellitus dar.

Der Fokus der vorliegenden Dissertation soll im weiteren Verlauf hauptsächlich auf dem Typ 2 Diabetes liegen.

2. 2 Prävalenz des Diabetes mellitus

Laut einer aktuellen Schätzung lag die weltweite Prävalenz von Diabetes mellitus im Jahre 2000 bei ca. 171 Millionen Menschen. (Wild et al. 2004) Etwa 90 % der Patienten sind an Diabetes mellitus Typ 2 erkrankt, ein Diabetes mellitus Typ 1 liegt bei 5- 7% und andere Diabetesformen bei 2- 5 % der Patienten vor. (Janka und Michaelis 2002) Es ist bekannt, dass es eine direkte Korrelation zwischen dem Lebensalter und der Prävalenz von Diabetes mellitus Typ 2 gibt. So kann man beispielsweise in der Altersgruppe zwischen 65 und 69 Jahren von rund 15 % Prävalenz ausgehen, während die Prävalenz in der Gruppe der 50 bis 54- jährigen rund 5 % beträgt. (Michaelis und Jutzi 1991) Während des Bundes- Gesundheitssurvey 1998 wurden 7124 Personen einer repräsentativen Stichprobe in der Alterskategorie zwischen 18 und 79 Jahren untersucht. Die Datenerhebung erfolgte durch selbständig auszufüllende Fragebögen und wurde mit Hilfe eines ärztlich durchgeführten Interviews vervollständigt. Im Ergebnis dieser Untersuchung wurde eine Prävalenz des Diabetes mellitus bei Männern bzw. Frauen von 4,7 % bzw. 5,6 % festgestellt. Auch hier ließ sich ein signifikanter Anstieg der Prävalenz mit dem Alter festhalten. Fast jede fünfte Frau zwischen 70 und 79 Jahren war an einem Diabetes mellitus erkrankt. Allerdings konnte im Zuge dieser Untersuchung keine Unterteilung der Prävalenz bezüglich der verschiedenen Diabtestypen durchgeführt werden. (Thefeld 1999)

Eine genaue Angabe zur Prävalenz des Diabetes mellitus ist jedoch nicht möglich. Die Zahl der erkrankten Personen schwankt, je nachdem welches Diagnosekriterium angewendet wird (Nüchtern- Plasmaglukose, HbA1c oder 2 Stunden Plasmaglukose nach oralem Glucosetoleranztest). (Kumar et al. 2010, McCance et al. 1994) Zudem führt die Anwendung des einen oder anderen Diagnosekriteriums in verschiedenen Populationen zu unterschiedlichen Prävalenz- Angaben. (Balkau 2000)

Die Prognose für das Jahr 2030 sagt eine weltweite Prävalenz von 366 Millionen Erkrankten voraus. Als Ursachen für die Zunahme werden zum einen die steigende Lebenserwartung und zum anderen die steigende Prävalenz von Fettleibigkeit und eine Verminderung der körperlichen Aktivität angesehen. (Wild et al. 2004) Außerdem können auch die flächendeckende Einführung von Vorsorgeuntersuchungen und die Anwendung neuer Diagnosekriterien mit niedrigeren Grenzwerten zu steigenden Fallzahlen führen. (Köhler et al. 1999) Der Prävalenz- Anstieg betrifft jedoch vor Allem Länder in Afrika, Asien und Lateinamerika, welche von Populationen mit hoher Diabetes- Prädisposition bevölkert werden. (Lipscombe und Hux 2007) Aufgrund der großen Unterschiede in der genetischen Prädisposition, im Lebensstil und Lebensstandard sind die Erkenntnisse über eine globale Entwicklung nur bedingt auf Deutschland übertragbar. Eine aktuelle Untersuchung konnte keinen signifikanten Anstieg der Prävalenz von diagnostiziertem Diabetes mellitus in der BRD im Verlauf von 15 Jahren (1990- 2005) feststellen. (Heidemann et al. 2009)

Allerdings gibt es Hinweise darauf, dass ein Teil der Patienten mit Diabetes mellitus nicht erkannt wird. Laut einer Untersuchung aus der Region Augsburg kommen zu 2,2 % der Patienten mit bekanntem Diabetes im Alter von 35-39 Jahren nochmals 2 % mit bis dahin unbekannter Erkrankung, sowie weitere 11 % mit möglichen Vorstufen des Diabetes. (Meisinger et al. 2009) Im Alter von 55- 74 Jahren kommen zu 8,4 % der Patienten mit bekanntem Diabetes nochmals 8,2% mit bis dahin unbekannter Erkrankung, sowie weitere 23,4 % mit möglichen Vorstufen des Diabetes (IFG, IGT). (Rathmann et al. 2003) In einer Untersuchung von Patienten im Alter zwischen 18-99 Jahren auf Hausarztebene betrug die Prävalenz für bekannten Typ 2 Diabetes 12,2%, für unbekannten Diabetes mellitus 0,9% und für gestörte Nüchtern glukose 2,0%. (Hauner et al. 2008)

2. 3 Komplikationen und Folgeerkrankungen

Bei stark erhöhter Glykämie können Beschwerden wie Durst, Polyurie, Schwäche und Infektneigung, sowie lebensbedrohliche Akutkomplikationen in Form einer Ketoazidose oder eines hyperosmolaren Koma auftreten. Auch therapiebedingte Hypoglykämien zählen zu den Akutkomplikationen des Diabetes mellitus. Zudem können je nach individueller Empfindlichkeit nach einer Krankheitsdauer von 5- 10 Jahren, in Folge einer chronisch hyperglykämischen Stoffwechsellage, diabetische Folgeerkrankungen auftreten. Zu den diabetischen Folgeerkrankungen zählen mikro- und makrovaskuläre sowie polyneuropathische Erkrankungen. (DCCT 1993, Ohkubo et al. 1995, UKPDS 1998) Davon betroffen sind zahlreiche Organe, wie z.B. Nieren, Augen, Nerven und Gefäße. Beispiele für mikrovaskuläre Komplikationen sind die diabetische Nephropathie und Retinopathie, welche im Endstadium eine Nierenersatztherapie erfordern oder zur Erblindung des Patienten führen können. Makrovaskuläre Komplikationen sind beispielsweise die koronare Herzkrankheit, periphere arterielle Verschlusskrankheit und der Schlaganfall. Das diabetische Fußsyndrom kann aufgrund makrovaskulärer oder polyneuropathischer Schädigungen oder einer Kombination aus beiden entstehen.

2. 4 Diabetesbezogene Kosten

Es wurde bereits in mehreren Studien versucht, die durch den Diabetes mellitus entstandenen Kosten für das Gesundheitssystem, zu ermitteln. Dabei variieren die Zahlen erheblich, je nachdem, ob die direkten, die indirekten oder die Gesamtkosten berechnet wurden. Direkte Kosten entstehen durch die Behandlung der Erkrankung (z.B. Verordnung von Arznei- oder Hilfsmitteln, stationäre Aufenthalte etc.). Indirekte Kosten beinhalten Kosten, welche nicht direkt mit der Erkrankung in Verbindung gebracht, jedoch eine Folge dessen sein können (z.B. Arbeitsunfähigkeit, Frühberentung etc.). Des

Weiteren werden Pro-Kopf Kosten von Exzess-Kosten unterschieden. Pro-Kopf Kosten werden berechnet, in dem die Gesamtkosten für die Behandlung der Gesamtzahl der Versicherten durch die Anzahl der Versicherten geteilt werden. Dabei werden die Kosten summarisch für alle Krankheiten des Patienten berechnet. Dagegen handelt es sich bei den Exzess-Kosten um zusätzliche Kosten, welche für eine bestimmte Erkrankung (pro Patient) aufgewandt werden müssen.

In der Hochrechnung für das Jahr 2001 betrugen die Summe aus direkten und indirekten Kosten des Diabetes mellitus rund 60 Mrd. €. Dabei waren die direkten Kosten mit ca. 30,6 Mrd. € unwesentlich höher als die indirekten Kosten mit ca. 29,8 Mrd. €. Damit war der Diabetes mellitus die teuerste chronische Erkrankung in Deutschland. (Hauner 2006) In der aktuell größten Studie bezüglich der Kosten des Diabetes in Deutschland (CODIM- Studie) wurden Daten von 18,75% aller Versicherten der AOK Hessen aus den Jahren 2000- 2007 untersucht (zufällige Stichprobe von ca. 300.000 Versicherten). Diese Daten wurden mit Hilfe von Daten aus der Kassenärztlichen Vereinigung Hessen vervollständigt. Für die Ermittlung der Exzess-Kosten wurde eine nach Alter und Geschlecht adjustierte Kontrollpopulation von Versicherten ohne Diabetes mellitus untersucht. Die Pro- Kopf Ausgaben für das Jahr 2007 betrugen danach 5726 €. Der Anteil der ebenfalls adjustierten diabetesbezogenen Exzess- Kosten betrug im Jahr 2007 2605 €. Dabei wurde eine Steigerung beider Kostenarten im Vergleich zum Ausgangswert beobachtet. Im Jahr 2000 betrugen die Pro- Kopf Kosten 5197 €, die diabetesbezogenen Exzess- Kosten 2400 €. Dieses Ergebnis spiegelt sich auch in der Hochrechnung der direkten diabetesassoziierten Kosten für die Gesamtbevölkerung Deutschlands wider. Während im Jahr 2000 das Ausmaß der hochgerechneten bundesweiten direkten diabetesbezogenen Kosten mit 27,8 Mrd. € angenommen wurde, stiegen diese Kosten für das Jahr 2007 auf 42,0 Mrd. €. Im ähnlichen Ausmaß stiegen auch die hochgerechneten diabetesbezogenen Exzess- Kosten von 12,9 Mrd.

€ im Jahr 2000 auf 19,1 Mrd. € im Jahr 2007. (Koster et al. 2010) In einer Untersuchung des Statistischen Bundesamtes wurde ebenfalls ein Anstieg der unter der ICD10 Diagnose Diabetes mellitus entstandenen Kosten beobachtet. Diese wurden im Jahr 2002 mit rund 5,0 Mrd. € beziffert, im Jahre 2008 betrugen die Kosten bereits rund 6,3 Mrd. €. (Statistisches_Bundesamt 2010, RKI 2010)

Der Anstieg der diabetesbezogenen Exzess- Kosten betrifft besonders die ambulante Versorgung der Patienten mit Diabetes. Neben einem Anstieg der Kosten für ambulante ärztliche Leistungen von 265 € (pro Pat.) im Jahr 2000 auf 339 € (pro Pat.) im Jahr 2007, stiegen auch die Ausgaben für die ambulant verordneten antidiabetische Medikamente von 508 € auf 559 € (pro Patient). Dagegen fielen die Ausgaben im stationären Bereich von 872 € auf 819 € (pro Patient). (Koster et al. 2010) In einer weiteren Untersuchung konnte ebenfalls ein Kostenanstieg im Bereich der ambulant verordneten antidiabetischen Medikamente im Zeitraum von 1994- 2004 von 372 € auf 559 € beobachtet werden. (Rathmann et al. 2007)

In der ROSSO 4- Studie wurde ermittelt, dass die Behandlungskosten für Patienten mit Diabetes mit der Erkrankungsdauer ansteigen. Die ermittelten Kosten betrugen pro Patient im ersten Jahr nach Diagnosestellung 1288 €, im siebten Jahr nach Diagnosestellung bereits 3845 €. Die Kosten wurden anhand von Arzthonoraren, DRGs und Arzneimittelkosten berechnet. Die Behandlung von Folgeerkrankungen stellte bereits im ersten Jahr nach Diagnosestellung den Großteil der gesamten Krankheitskosten dar. (Martin et al. 2007)

2. 5 Therapieziele

Hyperglykämiesymptome, therapiebedingte Komplikationen und das Vorhandensein von diabetischen Folgeerkrankungen können die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten erheblich einschränken. (Lloyd et al. 2001) Bei Abwesenheit lebenslimitierender Begleiterkrankungen ist das Ziel einer erfolgreichen Diabetesbehandlung das Erreichen einer nahe normoglykämischen Stoffwechsellage zur Verhinderung von Langzeitkomplikationen.

Das Risiko für Folgeerkrankungen steigt kontinuierlich mit dem HbA1c- Wert an. Ein Schwellenwert besteht dabei nicht. (DCCT 1996) Das Risiko für Folgeerkrankungen ist unterhalb eines HbA1c- Wertes von 7 % minimal. (DCCT 1993, DCCT 1996, Shichiri et al. 2000, UKPDS 1998)

Eine mehrjährige HbA1c- Absenkung von 0.9 % führt zur absoluten Risikoreduktion diabetesbezogener Endpunkte von 0,51 auf 100 Patientenjahre, sowie zur Reduktion mikrovaskulärer Endpunkte von 0,28 auf 100 Patientenjahre (UKPDS 33, 1998) und zur absoluten Risikoreduktion nichttödlicher Herzinfarkte von 2,3 %, Koronarer Herzkrankheit incl. Herztod von 2,9 % und Schlaganfall von 1,1 %. In dieser Metaanalyse randomisierter, prospektiver Studien ist eine Risikominderung der Gesamtmortalität bisher nicht nachgewiesen worden. (Ray et al. 2009) Bei Patienten mit DM2 führt die intensive Diabetestherapie zur absoluten Risikozunahme von Unterzuckerungen von 9,5 %, schweren Unterzuckerungen von 1,1 % und zu einer zusätzlichen Gewichtszunahme von 2,5 kg im Vergleich zu einer weniger intensiven Therapie. (Ray et al. 2009) Die niedrigste Mortalität bei Patienten mit DM2 fand sich in einer sehr großen retrospektiven Kohortenstudie in Großbritannien bei einem HbA1c im Bereich von 7,5- 8 %. (Currie et al. 2010)

Fünf von acht europäischen Leitlinien zur Therapie des Diabetes mellitus geben ein HbA1c- Ziel unter 6,5 % an (Stone et al. 2010), obwohl dieses nicht durch randomisierte klinische Studien gesichert ist. Auch die aktuelle Praxisleitlinie der Deutschen Diabetes Gesellschaft definiert für Patienten mit Typ 2 Diabetes einen Zielwert für das glykosylierte Hämoglobin (HbA1c) von $\leq 6,5\%$, unter Vermeidung von Hypoglykämien und ausgeprägter Gewichtszunahme (DDG 2010b). Da in neueren, großen Studien bei Patienten mit Diabetes Typ 2 kein Vorteil (ADVANCE 2008) bzw. eine erhöhte Mortalität bei einer intensiven Diabetestherapie mit einem HbA1c- Ziel unter 6,5 % gefunden wurde (ACCORD 2008), ist damit zu rechnen, dass in künftigen Leitlinien höhere Zielwerte angegeben werden.

2. 6 Behandlungsstrategien

Auf Grund der Varietät der Pathogenese des Diabetes mellitus muss die Behandlung differenziert betrachtet werden. Der absolute Insulinmangel bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 wird von Krankheitsbeginn an mit gezielter Insulinsubstitution behoben. Im Gegensatz dazu bietet die Behandlung des Typ 2 Diabetes einige nicht pharmakologische Ansätze. Dazu gehört in erster Linie die individuelle Änderung des Ernährungsverhaltens und Steigerung der körperlichen Aktivität mit dem primären Ziel einer Gewichtsreduktion. Führen diese Maßnahmen nach 3 Monaten nicht zum gewünschten Erfolg, sollte zunächst eine Therapie mit oralen Antidiabetika erfolgen. Mittel der ersten Wahl sind wegen nachgewiesener Verbesserung klinischer Endpunkte Glibenclamid und Metformin. (Holman et al. 2008, UKPDS 1998) Wird die angestrebte glykämische Stoffwechselkontrolle mit oralen Antidiabetika nicht erreicht, muss eine Insulintherapie erfolgen. (Matthaei et al. 2009) Die Insulintherapie kann bei Patienten mit DM 2 grundsätzlich auf drei Arten (BOT, CT und ICT) erfolgen, welche nachfolgend im Einzelnen besprochen werden.

Unabhängig von Diabetestyp und Insulintherapie- Regime sollten die insulinbehandelten Patienten selbständig Blutglukosekontrollen durchführen und in einem Patiententagebuch protokollieren. Die erhobenen Blutglukosemesswerte werden zusammen mit den Kohlenhydrateinheiten der Mahlzeiten für eine Anpassung der Insulindosis genutzt. Diese Fähigkeiten erlernen die Patienten unter anderem während der strukturierten Patientenschulung. Der Aufbau und die Funktion der Patientenschulung werden im weiteren Verlauf der vorliegenden Arbeit besprochen.

2. 6. 1 Basal unterstützte orale Diabetestherapie

Als basal unterstützte orale Diabetestherapie (BOT) wird die Gabe eines Basalinsulins abends oder spätabends in Kombination mit Metformin und ggf. einem Sulfonylharnstoff am Tage bezeichnet. (Matthäi 2009) Bei der BOT haben die Patienten in der Regel höhere HbA1c- Werte, eine geringere Gewichtszunahme und weniger Hypoglykämien als bei anderen Formen der Insulintherapie. (Holman et al. 2007)

2. 6. 2 Konventionelle Insulintherapie

Die konventionelle Insulintherapie (CT) beschreibt eine Behandlungsform, bei der ein- bis zweimal am Tag ein Mischinsulin gespritzt wird. Das Mischinsulin vereint zwei verschieden wirksame Insulinformen in einem Präparat. Es handelt sich dabei um ein kurzwirksames Insulin (Normalinsulin) und ein langwirksames Insulin (NPH- Basalinsulin). Meist wird ein Mischungsverhältnis von 30 % Normalinsulin und 70 % NPH- Insulin verwendet. Die konventionelle Insulintherapie eignet sich für Patienten mit einem relativ geregelten Tagesablauf. Sowohl die Essenszeiten und die Größe der Mahlzeiten als auch das Maß der körperlichen Betätigung sollten nicht sehr stark variieren. Üblicherweise wird die konventionelle Insulintherapie bei Patienten mit Typ 2 Diabetes verwendet. Sie kann mit

oralen Antidiabetika kombiniert werden. Bei übergewichtigen Patienten ist die Kombination mit Metformin der derzeit übliche Standard. (Matthaei et al. 2009)

2. 6. 3 Intensivierte konventionelle Insulintherapie

Bei der supplementären (SIT), flexiblen (FIT) oder intensivierten konventionellen Insulintherapie (ICT) spritzen die Patienten in der Regel vor jeder Hauptmahlzeit Normalinsulin und bei fortgeschrittenem Insulindefizit oder ausgeprägter morgendlicher Insulinresistenz auch ein Intermediär- oder Basalinsulin abends oder spätabends. Im Vorfeld der Insulinapplikation messen die Patienten ihren Blutzucker und können die Insulindosis oder den Kohlenhydratgehalt der Mahlzeit anpassen. Es gibt keine allgemein akzeptierte Definition der intensiven Insulintherapie bei Patienten mit DM2. Üblicherweise wird die ICT mittels der Anzahl der Insulininjektionen definiert. Dabei gelten mehr als zwei Injektionen pro Tag als intensivierte konventionelle Insulintherapie. (Müller UA et al. 2008) Die mittlere Anzahl von Insulininjektion bei Patienten mit insulinbehandeltem Diabetes mellitus Typ 2 in therapeutischer Behandlung bei einem ambulant oder stationäre tätigen Diabetologen betrug vier pro Tag. (Müller N et al. 2008)

Die ICT ist aktuell Standard in der Behandlung von Patienten mit Typ 1 Diabetes. Bei Patienten mit Typ 2 Diabetes wird die ICT ebenfalls breitflächig angewendet, wobei die Vorteile gegenüber der konventionellen Insulintherapie derzeit im Mittelpunkt der Diskussion stehen.

2. 7 Strukturierte Patientenschulungen

Die Behandlung des Diabetes mellitus ist sehr vielseitig und greift stark in den persönlichen Alltag der Patienten ein. Die individuelle Glukose-Stoffwechsellage der betroffenen Personen ist abhängig vom Krankheitsstadium, Körpergewicht, Ernährung und körperlicher Aktivität.

Dabei kann durch den Kohlenhydratgehalt der Mahlzeiten, die körperliche Aktivität und unter Umständen auch durch die Anpassung der Dosis von antihyperglykämischen Medikamenten die Glykämie kurzfristig beeinflusst werden. Vor diesem Hintergrund wurden in den letzten 20- 30 Jahren verschiedene strukturierte Patientenschulungsprogramme entwickelt und in der Routinebehandlung etabliert. Dadurch werden die Patienten aktiv in die Therapie ihrer Erkrankung einbezogen.

Gegenwärtig wird der Nutzen einer integrierten, strukturierten Patientenschulung im Rahmen der Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus als gesichert angenommen. (Padgett et al. 1988, Brown 1988) Allerdings ist die praktische Umsetzung der Schulungsprogramme noch nicht einheitlich. Aspekte der Methodik, Didaktik, Effizienz und der Erfolgsparameter sind noch nicht abschließend geklärt. (Loveman et al. 2008)

Eine große systematische Nachuntersuchung von 9583 Patienten mit Typ 1 Diabetes aus 190 Diabetes Zentren in Deutschland konnte eine Reduktion des HbA1c Wertes von 8,1 % auf 7,3 % ein Jahr nach Schulungsintervention nachweisen. (Sämann et al. 2005) Nach Adjustierung auf Diabetes Zentrum, Alter und Diabetesdauer konnte eine signifikante Senkung des HbA1c um 0,7 % gezeigt werden. Die Verbesserung der glykämischen Lage ging gleichzeitig mit einer signifikanten Verminderung der Anzahl der schweren Hypoglykämien von 0,37 auf 0,14 Ereignisse pro Patient pro Jahr einher. Dabei wurden harte Kriterien für die Definition einer schweren Hypoglykämie angewandt: Therapie mit Glukose i. v. oder Gebrauch von Glukagon i. m.

Bei Patienten mit Typ 2 Diabetes konnte ebenfalls ein positiver Effekt der strukturierten Patientenschulung gezeigt werden. In einer prospektiven Untersuchung an 140 Patienten mit DM2 konnte ein Jahr nach der Schulungsintervention eine signifikante Reduktion des HbA1c bei ambulanten bzw. stationären Patienten von 10,3 % auf 8,1 % bzw. von 10,4 % auf 8,4 %

gezeigt werden. (Müller et al. 1998) Außerdem bestehen keine Unterschiede hinsichtlich des HbA1c zwischen individuellen und gruppenbasierten Schulungen. (Yki-Jarvinen et al. 2007)

Die Entstehung von Patientenschulungsprogrammen ist ein langer Prozess. Zunächst wird aus verschiedenen Ideen und Hypothesen ein theoretisches Curriculum erstellt. Dieses wird in der ersten Phase modelliert und an die praktische Umsetzung angepasst. In der zweiten Phase wird das Programm in kleinen Pilotstudien auf Verständlichkeit, Durchführbarkeit und Eignung geprüft. In einer weiteren Phase wird anhand von randomisierten kontrollierten Studien der Vorteil dieses Programms gegenüber der aktuellen Standardbehandlung untersucht. Zum Schluss wird mittels Langzeitstudien die breitflächige Übertragbarkeit des Schulungsprogramms in die Patientenversorgung geprüft. Dabei lässt sich der Effekt der einzelnen Komponenten des Behandlungs- und Schulungsprogramms nicht klar evaluieren. (Lenz et al. 2007, Mühlhauser und Berger 2002)

2. 7. 1 Anforderungen an die Patientenschulung

Die einzelnen Patientenschulungsprogramme müssen zahlreiche verschiedene Kriterien erfüllen. Dazu gehören beispielsweise der Erwerb von Wissen, die Vermittlung von Fertigkeiten bzw. praktischen Übungen, die Stärkung der Eigenkompetenz des Patienten und die wissenschaftliche Aktualität des Schulungsprogramms. Außerdem werden die Programme hinsichtlich der Einbindung in die (haus)-ärztliche Versorgung, der Qualitätssicherung und der Kosten- Nutzen Analyse untersucht.

Eines der wichtigsten Kriterien bei der Beurteilung der strukturierten Schulungsprogramme ist die wissenschaftliche Evaluation. Viele Programme sind entweder überhaupt nicht oder nur mangelhaft evaluiert. Einige Programme sind in Zeitschriften ohne peer review publiziert. Andere

Programme sind lediglich durch einen Abstract oder Posterbeitrag belegt. Nur wenige Schulungsprogramme basieren auf einer randomisierten kontrollierten Studie.

Laut einer aktuellen Untersuchung werden in Deutschland zehn verschiedene Schulungsprogramme für Patienten mit Typ 1 und 19 Programme für Patienten mit Typ 2 Diabetes angeboten. Davon genügen lediglich sechs Schulungsprogramme für Patienten mit Typ 1 Diabetes und zehn für Patienten mit Typ 2 Diabetes den Ansprüchen der angelegten Kriterien. (Kuver et al. 2004) Ursächlich dafür ist im Wesentlichen die schlechte Datenlage zu den Evaluationen der jeweiligen Programme.

Die Kriterien von Kuver scheinen der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) nicht hart genug zu sein. Von den 16 Schulungsprogrammen, die am Ende der Untersuchung für geeignet befunden wurden, werden von der DDG derzeit lediglich zwei strukturierte Schulungsprogramme für Patienten mit Typ 1 und vier für Patienten mit Typ 2 Diabetes anerkannt. Davon ist eins speziell für Kinder mit Typ 1 Diabetes angepasst. Zusätzlich werden zwei strukturierte Schulungen für Patienten mit Hypertonie, zwei Programme mit dem Schwerpunkt der Hypoglykämiewahrnehmung und -Vermeidung und ein Schulungsprogramm für Patienten mit diabetischem Fußsyndrom bei Patienten mit Diabetes mellitus von der Deutschen Diabetes Gesellschaft anerkannt. (DDG 2010a)

Aufgrund des großen Therapiespektrums werden bei Patienten mit Typ 2 Diabetes verschiedene Schulungsprogramme angeboten. Es konnten sich Schulungskonzepte für folgende Patientengruppen etablieren:

1. Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne Insulintherapie
2. Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit konventioneller Insulintherapie
3. Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit präprandialer Insulintherapie

Die Inhalte dieser Schulungsprogramme werden im folgenden Abschnitt erläutert.

2. 7. 2 Behandlungs- und Schulungsprogramm für Patienten mit Typ 2 Diabetes ohne Insulintherapie

Die Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 ist stufenweise aufgebaut. Zuerst wird versucht durch eine Umstellung der Ernährung, Steigerung der körperlichen Aktivität und Gewichtsreduktion die glykämische Kontrolle zu verbessern. Kann das Therapieziel auf diese Weise nicht erreicht werden, folgt der Einsatz der oralen Antidiabetika. Durch den Einsatz mehrerer Medikamente und Therapieschemata wird die Behandlung umfangreicher und komplexer.

Die Schulungsprogramme sind auf das therapeutische Vorgehen abgestimmt. Das Schulungsprogramm für Patienten mit Typ 2 Diabetes ohne Insulintherapie umfasst vier Schulungseinheiten je 90- 120 min. Der Unterricht erfolgt einmal wöchentlich innerhalb von vier aufeinander folgenden Wochen in kleinen Gruppen zwischen vier und sechs Personen. Dabei werden sowohl theoretische, diabetesrelevante Informationen wie z.B. Informationen zum Krankheitsbild, Ernährung und Fußpflege als auch praktische Fähigkeiten wie z.B. die selbständige Harnzuckermessung vermittelt. Zudem werden die Patienten im Erkennen von blutglukosewirksamen Nahrungsmitteln geschult und bei der Mahlzeiten- Zusammenstellung beraten. (Kronsbein et al. 1988)

Diese Intervention allein ist jedoch meist nur wenige Jahre erfolgreich. So wird in letzter Instanz Insulin in die Therapie eingebunden.

2. 7. 3 Behandlungsprogramm für Patienten mit Typ 2 Diabetes mit konventioneller Insulintherapie

Sobald Insulin zur Diabetestherapie hinzugefügt wird, sollten die Patienten erneut geschult werden. Dabei werden neue Lerninhalte je nach Therapieregime eingebaut. Das Schulungsprogramm „Mit Insulin geht es mir wieder besser“ für Patienten mit Typ 2 Diabetes und konventioneller Insulintherapie umfasst fünf Unterrichtseinheiten zu je 90- 120 min. und

basiert auf der Verwendung von Mischinsulin (30% Normal- und 70% Basalinsulin). Die Schulung beinhaltet unter anderem theoretische Informationen, wie beispielsweise zum Krankheitsbild, den Symptomen, Folgeerkrankungen, Ernährung und Insulinwirkung. Zudem werden praktische Fähigkeiten wie die selbständige Harn- und Blutzuckermessung und die selbständige Insulininjektion vermittelt. Während des Schulungszeitraums soll der Blutzucker vor dem Frühstück, dem Mittagessen und dem Abendbrot gemessen werden, um die richtige Insulindosis zu finden. Danach soll individuell über die Anzahl der Blutglukoseselbstkontrollen entschieden werden. Ist das Behandlungsziel erreicht genügen wenige Blutglukoseselbstkontrollen pro Woche oder die Kontrolle des Harnzuckers. Die Patienten lernen außerdem ihre Insulindosis eigenständig anzupassen. Dabei sollen die Patienten ihre Insulindosis bei zu hohen Blutglukosespiegeln schrittweise um 10 % erhöhen bzw. bei längerer körperlicher Aktivität (z. B. Wanderung) um 50 % reduzieren um eine adäquate Stoffwechsellage zu gewährleisten. Weitere Schulungsinhalte sind die Identifizierung und Schätzung von Kohlenhydrateinheiten sowie Symptome und Behandlung von Hypoglykämien. (Müller et al. 1998)

2. 7. 4 Behandlungsprogramm für Patienten mit Typ 2 Diabetes mit präprandialer Insulintherapie

Mit steigender Komplexität der Behandlung werden auch die Schulungsprogramme komplexer und umfangreicher. Das Programm „Vor dem Essen Insulin“ für Patienten mit Typ 2 Diabetes und präprandialer Insulintherapie umfasst in der Grundversion fünf Unterrichtseinheiten je 90-120 min. Der Unterricht findet auch bei diesem Programm in kleinen Gruppen zu je 4 Personen statt. Zunächst bekommen die Patienten Informationen über Insulin, seine Wirkung und die korrekte Injektionstechnik, welche auch praktisch gelehrt wird. Danach erlernen die Teilnehmer die selbständige Durchführung von Blutglukoseselbstkontrollen. Um die richtige Insulindosis zu

finden soll der Blutzucker vor dem Frühstück, dem Mittagessen und dem Abendbrot gemessen werden. Die Patienten sollen zudem in der Lage sein ein Diabetes- Tagebuch zu führen, in dem sie die selbst gemessenen Blutzuckerwerte, die applizierten Insulinmengen und die abgeschätzten Kohlehydrateinheiten der jeweiligen Mahlzeiten eintragen. Die Patienten lernen blutglukosewirksame Kohlenhydrate zu identifizieren und quantifizieren, ihre Insulindosis an die Anzahl der Kohlenhydrateinheiten (KE) der jeweiligen Mahlzeit anzupassen und situationsbezogen die Insulindosis zu reduzieren bzw. zu erhöhen. Im weiteren Verlauf werden, in Anlehnung an die oben genannten Schulungsformen, Themen wie körperliche Bewegung, Symptome und Therapie von Hypoglykämien, Fußpflege, diabetische Folgeschäden und Kontrolluntersuchungen besprochen.

Falls der Patient ein Basalinsulin zum Abend benötigt, wird eine sechste Unterrichtseinheit durchgeführt, in der der Patient die dafür notwendigen Informationen bekommt und Fertigkeiten erlernt. (Kalfhaus und Berger 2000)

2. 8 Bedeutung der Insulindosisanpassungen

Ein wesentlicher Aspekt des Schulungsprogramms für Patienten mit präprandialer Insulintherapie ist der Umgang mit der Insulindosis. Während der vorgesehenen zwei Doppelstunden erlernt der Patient situationsbezogen die Insulindosis zu reduzieren bzw. zu erhöhen. Dafür lernen die Patienten ihre Insulindosis an die Anzahl der Kohlenhydrateinheiten (KE) der jeweiligen Mahlzeit anzupassen, weshalb die richtige Identifizierung und Quantifizierung der blutglukoserelevanten Kohlenhydrateinheiten in dieser Schulung einen hohen Stellenwert hat. Die Patienten beginnen mit einer Insulineinheit (IE) pro Kohlenhydrateinheit. Falls die Patienten bemerken sollten, dass ihre Blutglukosewerte trotz unveränderter Essens- und Bewegungsgewohnheiten schlechter werden, sind sie dazu angehalten mehr Insulineinheiten pro Kohlenhydrateinheit zu spritzen.

Im Verlauf der Schulung werden den Patienten die Ursachen für eine Hypoglykämie, wie z. B. eine zu hohe Insulinmenge, zu wenig Kohlenhydrateinheiten oder außerplanmäßige Bewegung, vermittelt. Folglich können sie im Fall einer Hypoglykämie, beispielsweise in Folge einer erhöhten Insulinzufuhr, eine Korrektur der Insulindosis nach unten durchführen. Die Patienten lernen auch bei sportlichen Aktivitäten ihre Insulindosis zu reduzieren oder durch zusätzliche Zufuhr von Kohlenhydrateinheiten Unterzuckerungen zu vermeiden. Bei lang dauernden körperlichen Bewegungen wird empfohlen die Gesamt- Insulindosis um 50 % zu reduzieren. Die Anpassung der Insulindosis wird zusammen mit der lehrenden Fachkraft anhand des individuellen Patiententagebuches erarbeitet. Dabei werden die Blutzuckerwerte mehrerer Tage zu den jeweiligen Tageszeiten verglichen. Werte außerhalb des gewünschten therapeutischen Bereiches werden analysiert und bei Bedarf entsprechend nach oben oder unten korrigiert. Die Korrektur kann entweder unmittelbar nach der Messung mittels einer Korrekturdosis oder am Folgetag erfolgen. Ist beispielsweise der vor dem Mittagessen gemessene Blutzuckerwert zu hoch, kann die Insulindosis zum Mittagessen erhöht werden. Zudem sollte die Insulindosis am Morgen des Folgetages erhöht werden (die Mittagsdosis bleibt gleich). Außerdem lernen die Patienten, dass zunehmend hohe morgendliche Nüchternblutglukosewerte eine zusätzliche Behandlung mit Basalinsulin erfordern.

In Abbildung 1 (*Abb.1*) ist ein Beispiel für eine Insulindosisanpassung aus dem Schulungsprogramm für präprandiale Insulintherapie dargestellt. Der Beispielpatient hat in diesem Fall am 2. und 3. April mittags stets einen zu hohen Blutglukosewert gemessen und notiert. In Reaktion darauf hat er an diesen beiden Tagen zusätzliche Insulineinheiten zur Korrektur gespritzt. Im Normalfall ist das Verhältnis der Insulineinheiten (IE) zu den Kohlenhydrateinheiten (KE) eins zu eins ($1\text{KE}=1\text{IE}$). Im vorliegenden Beispiel wird dem Patienten geraten das Verhältnis seiner morgendlichen Insulindosis

auf 1KE=2IE zu ändern. Damit erreicht der Patient am 4. April mittags Blutzuckerwerte im Normbereich. Allerdings soll diese Änderung nur unter Ausschluss anderer Ursachen für die hohen Blutzuckerwerte am Mittag (zweites Frühstück, Ausfall geplanter körperlicher Bewegung u. a.) durchgeführt werden.

Abb. 1 Beispiel für Insulindosisanpassung aus dem Schulungsmaterial für Patienten

2. April	Datum	Uhrzeit	7:30	13:00	19:00	22:00	Bemerkungen
	KE		3	6	3		
	Blutzucker		110	200	130	120	
	Normalinsulin		3	6+2	3		
	Verzögerungsinsulin						
3. April	Datum	Uhrzeit	7:00	12:30	18:30	23:00	Bemerkungen
	KE		3	5	5		
	Blutzucker		120	210	140	130	
	Normalinsulin		3	5+3	5		
	Verzögerungsinsulin						
4. April	Datum	Uhrzeit	7:30	13:00	18:30	23:00	Bemerkungen
	KE		3	6	4		
	Blutzucker		100	110	130	120	
	Normalinsulin		6	6	4		
	Verzögerungsinsulin						

Es wird allgemein angenommen, dass die selbständige Anpassung der Insulindosis durch Imitation der physiologischen Insulinausschüttung zu einer Verbesserung der glykämischen Kontrolle führt. Aus diesem Grund ist die intensivierte konventionelle Insulintherapie auch bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 weit verbreitet. Allerdings liefert die aktuelle Studienlage ein heterogenes Bild bezüglich der Überlegenheit der intensivierten Insulintherapie gegenüber der konventionellen Insulintherapie. Die konventionelle Insulintherapie ist in ihrer Durchführung an ein festes

Mahlzeitschema gekoppelt. Dagegen bietet die intensivierte Insulintherapie ein flexibles Konzept, bei dem der Patient selbst stets seine Therapie anpasst. Dies hat zur Folge, dass er zum einen vor jeder Mahlzeit seinen Blutzucker bestimmen und zum anderen seine Insulindosis anpassen muss.

Die intensivierte konventionelle Insulintherapie wird gewöhnlich anhand der Anzahl der Insulininjektionen definiert. Folglich wird die Anzahl der Insulininjektionen in einigen Studien angegeben. Die Anzahl der Blutzuckerselbstkontrollen wird manchmal angegeben. Dagegen wurde bisher in keiner Studie die Anzahl der vom Patienten durchgeführten Insulindosisanpassungen erfasst. Auf Grund der mangelnden Datenlage kann man nicht beurteilen wie oft und mit welchen Konsequenzen für die glykämische Kontrolle die Patienten ihre Insulindosis selbständig anpassen.

3. Ziele der Arbeit

Die intensivierte konventionelle Insulintherapie ist heutzutage Standardtherapie bei Patienten mit Typ 1 Diabetes. Häufige Blutzuckerselbstkontrollen und Anpassungen der Insulindosis führen bei Patienten mit DM1 zu einer signifikanten Verbesserung der glykämischen Kontrolle und der Lebensqualität. (DCCT 1993, DAFNE 2002)

Die vorliegende Arbeit soll die Praxis der Insulindosisanpassungen bei Patienten mit Typ 2 Diabetes untersuchen. Dabei sollen folgende Fragen beantwortet werden:

1. Wie viele Patienten passen selbstständig ihre Insulindosis an?
2. Wie häufig passen Patienten selbst ihre Insulindosis an?
3. Sind häufige Insulindosisanpassungen mit einem niedrigeren HbA1c assoziiert?
4. Passen Patienten mit einer multiplen Injektionstherapie (d.h. >2 Injektionen/d) die Insulindosis häufiger an, als Patienten mit konventioneller Insulintherapie (≤ 2 Injektionen/d)?

4. Methodik

4. 1 Studiendesign

Für die Durchführung der Untersuchung wurde das Design einer Querschnittsanalyse gewählt. Dazu wurden sowohl aktuelle Patientendaten erhoben als auch retrospektive Daten aus der elektronischen Patientenakte ausgewertet. Die aktuellen Patientendaten wurden in dem Zeitraum vom 28.07.2008 bis zum 17.10.2008 in der Poliklinik für Endokrinologie und Stoffwechselerkrankungen der Klinik für Innere Medizin III des Universitätsklinikum Jena erhoben. Diese Daten wurden mit Hilfe der elektronischen Patientenakte EMIL[®] Version 4.1.11 dokumentiert und zusammen mit bereits vorhandenen Patientendaten ausgewertet. Die Ermittlung der Insulindosisanpassungen erfolgte aus Kopien der Patiententagebücher der letzten 14 Tage. Die intensivierte Insulintherapie (ICT) wurde anhand der Anzahl der Insulininjektionen zum Zeitpunkt der Erfassung der Insulindosisanpassung definiert. Mehr als zwei Insulininjektionen pro Tag wurden als intensive Insulintherapie definiert.

4. 2 Definition der Insulindosisanpassung

Jede Änderung der Insulindosis im Vergleich zu der Insulindosis des Vortages zu der entsprechenden Tageszeit wird als eine Insulindosisanpassung angesehen.

In der Abbildung 2 (*Abb.2*) ist eine Kopie eines Patiententagebuches von einem Patienten mit Typ 2 Diabetes dargestellt. Links im Bild findet man die Wochentage in der chronologischen Reihenfolge. Zu den jeweiligen Wochentagen sind die Messwerte der morgendlichen und abendlichen Blutglukoseselbstkontrollen des Patienten getrennt aufgelistet. Auf der rechten Seite findet man die jeweiligen applizierten Insulinmengen. Die

eingezeichneten roten Pfeile markieren je eine Insulindosisanpassung. Die Dosisanpassungen bei der morgendlichen und abendlichen Insulinapplikation werden summiert. Die Angabe erfolgt als ganze Zahl bezogen auf 14 Tage.

Abb. 2 Beispiel eines Patiententagebuches mit markierten Insulindosisanpassungen

Blutzucker				Insulin		Bemerkungen
Datum	morgens 7 ⁰⁰	mittags	abends 17 ⁰⁰	morgens 7 ⁰⁰	abends 17 ⁰⁰	<small>z. B. Unterzuckerungen (Uhrzeit), außergewöhnliche körperliche Anstrengungen, Krankheit, Feier usw.</small>
Mo 14.9.	6,4		13,9	18	22	Garten / Äpfel
Di 15.9.	4,9		9,0	16	28	M
Mi 16.9.	5,0		10,2	16	28	V
Do 17.9.	6,3		7,6	18	18	H
Fr 18.9.	4,1		10,5	16	28	M
Sa 19.9.	4,2		9,0	14	28	V
So 20.9.	6,7		—	18	22	Geburtsstag H

4. 2 Erfassung der Insulindosisanpassungen

Die Mehrzahl der insulinbehandelten Patienten dokumentiert die selbst gemessenen Blutglukosewerte und die applizierte Insulindosis in einem persönlichen Patienten- bzw. Diabetestagebuch. Für die Erhebung der Insulindosisanpassungen wurden die Informationen aus den Patiententagebüchern benötigt. Jeder Patient wurde bei Aufnahme gebeten sein persönliches Diabetes- Tagebuch vorzulegen. Daraus wurden die Seiten, auf welchen die letzten 14 Tage dokumentiert wurden, kopiert. Anschließend wurde die Anzahl der Insulindosisanpassungen manuell ausgewertet und die ermittelten Zahlenwerte in die digitale Patientenakte übernommen.

4. 3 Erfassung der Insulindosis und Anzahl der Insulininjektionen

Die insulinbehandelten Patienten der Poliklinik für Endokrinologie und Stoffwechselerkrankungen werden bei jedem Besuch nach den zuletzt von ihnen applizierten Insulindosen gefragt (Dosierung von Mahlzeiten- und Basalinsulin des Vortages). Zudem wird die Anzahl der Insulininjektionen dokumentiert. Dabei wird jede Insulinapplikation gezählt, auch das zusätzliche Spritzen einer Korrekturdosis. Die Angaben der Patienten werden in die vorgesehenen Felder der elektronischen Patientenakte eingetragen. Da im Rahmen der vorliegenden Untersuchung die Patiententagebücher kopiert wurden, konnten die Patientenangaben zur aktuellen Insulindosis und Anzahl der Injektionen nochmals überprüft werden.

4. 4 Klinische Messparameter

4. 4. 1 HbA1c

Das glykosylierte Hämoglobin (HbA1c) entsteht durch die Kopplung von Glukose an das Hämoglobin. Diese Reaktion erfolgt ohne Hilfe von Enzymen und wird Amadori- Umlagerung genannt. Der HbA1c Wert spiegelt den Glukosestoffwechsel des Patienten über einen Zeitraum von ca. drei Monaten wider und wird aus kapillären Vollblut gemessen. Alle in dieser Untersuchung verwendeten HbA1c- Werte wurden vor Ort in der Poliklinik für Endokrinologie und Stoffwechselerkrankungen der Universitätsklinik Jena aus Kapillarblut bestimmt. Für die Messungen wurde ein auf Hochdruck-flüssigkeitschromatographie (HPLC) basierendes Gerät der Firma TOSOH verwendet. Der mittlere Normwert betrug im Jahr 2004 $5,24\% \pm 0,33\%$ (n=107 Gesunde). Alle Patienten wurden mindestens einmal vierteljährlich kontrolliert.

Bei dem Umgang mit dem HbA1c- Wert muss beachtet werden, dass verschiedene Geräte für die Messung des HbA1c in den jeweiligen Laboren

eingesetzt werden. Dadurch sind auch die Normbereiche unterschiedlich. Um eine bessere Vergleichbarkeit der HbA1c Werte zu gewährleisten, werden diese an den Normbereich der DCCT Studie adjustiert. Dafür wird der gemessene HbA1c- Wert durch das arithmetische Mittel des jeweiligen Normbereiches des lokalen Labors dividiert (entspricht dem relativen HbA1c-Wert) und mit 5,05% (mittlerer Normbereich der DCCT Studie) multipliziert. (Müller et al. 1999)

4. 4. 2 BMI

Der Body- Mass- Index (BMI) wurde bei jedem Besuch aus der Körpergröße und dem Gewicht des Patienten errechnet. Die Messungen von Körpergröße und Körpergewicht erfolgten jeweils an geeichten Geräten, in Straßenkleidung, ohne Schuhe, ohne Taschen und ohne Jacken. Schwere Gegenstände, wie z.B. große Schlüsselbünde wurden ebenfalls vor der Messung abgelegt. Die Größe wurde auf volle Zentimeter gerundet und das auf 100 Gramm genau dokumentiert. Die jeweiligen Messwerte wurden in die elektronische Patientenakte EMIL[®] eingetragen. Mit Hilfe der Formel „BMI = Körpergewicht in kg/ Körpergröße in m²“ wurde der BMI in der elektronischen Patientenakte EMIL[®] automatisch berechnet.

4. 5 Statistik

Die statistische Auswertung wurde mit Hilfe des Statistikprogramm SPSS Version 15 und 19 durchgeführt. Statistische Vergleiche erfolgten mittels gepaarten und ungepaarten T- Tests und der linearen Regression. Die Ergebnisse wurden als Durchschnittswerte angegeben. Das Signifikanz Niveau wurde bei 0,05 festgelegt.

Die Anzahl der Insulindosisanpassungen wurden in Tertilen ausgewertet. Dabei wurden Patienten, welche während des Beobachtungszeitraumes keine Insulindosisanpassungen durchgeführt hatte in das erste Tertil eingeteilt. Das

zweite Tertil beinhaltete Patienten mit 1- 13 Insulindosisanpassungen. Alle Patienten mit mehr als 13 Dosisanpassungen wurden in das dritte Insulindosisanpassungs- Tertil eingeteilt. Jeweils das niedrigste und höchste Tertil wurden mittels T- Test verglichen.

Bei der Regressionsanalyse wurde der lineare Zusammenhang zwischen dem letzten HbA1c- Wert als abhängige und Insulindosisanpassungen, Alter, Diabetesdauer, Geschlecht, Sozialstatus, Follow up, Insulinmenge, Anzahl der Insulininjektion, Anzahl der Blutglukoseselbstkontrollen sowie BMI als unabhängige Variablen geprüft.

5. Ergebnisse

5. 1 Studienpopulation

Während des Beobachtungszeitraumes wurden in der Poliklinik für Endokrinologie und Stoffwechselerkrankungen 750 Patienten mit Typ 2 Diabetes behandelt. Davon konnten 300 insulinbehandelte Patienten mit einem kompletten Datensatz in die Untersuchung eingeschlossen werden. Von der Untersuchung ausgeschlossen wurden Patienten, welche zum Zeitpunkt der Erhebung nicht mit Insulin behandelt wurden. Zudem wurden Patienten ausgeschlossen, von denen kein vollständiger Datensatz erhoben werden konnte. Diese hatten zum Zeitpunkt des Besuches in der Poliklinik für Endokrinologie und Stoffwechselerkrankungen entweder ihre Tagebücher nicht dabei, hatten ein neues Tagebuch mit weniger als 14 dokumentierten Tagen oder die Einträge waren unleserlich oder unvollständig und somit nicht auswertbar.

5. 2 Patientencharakteristika

Während des Beobachtungszeitraumes konnten 300 insulinbehandelte Patienten mit Typ 2 Diabetes in die Untersuchung eingeschlossen werden. Die Tabelle 1 (*Tab.1.*) zeigt die Patientencharakteristika der eingeschlossen und nicht eingeschlossenen Patienten. Eingeschlossene Patienten unterschieden sich in mehreren Parametern signifikant von nicht eingeschlossenen Patienten. Die eingeschlossenen Patienten waren älter, hatten eine längere Diabetesdauer, ein längeres Follow up, einen höheren HbA1c und höheren BMI. Sie hatten zudem eine höhere tägliche Insulindosis und mehr Blutglukoseselbstkontrollen pro Woche.

Tab. 1 Patientencharakteristika der gesamten Studienpopulation

Parameter	eingeschlossene Patienten n= 300	nicht eingeschlossene Patienten n= 450	p- Wert
Alter (J.)	66,8	64,1	p= 0,01
Anteil Frauen (%)	44,7	46,0	n. s.
Diabetesdauer (J.)	15,8	12,3	p= 0,001
HbA1c (%)	7,4	7,2	p< 0,001
BMI (kg/ m ²)	32,9	31,7	p= 0,9
Insulindosis (IE)	63,4	34,7	p< 0,001
Anzahl der Blutglukoseselbstkontrollen (Tests/ Woche)	22,3	13,2	p< 0,001
Sozialstatus Score (min. 3, max. 21)	10,7 (n= 291)	11,2 (n= 163)	n. s.
systolischer Blutdruck (mmHg)	142,7	143,6	n. s.
diastolischer Blutdruck (mmHg)	85,2	86,2	n. s.
Follow up (J.)	6,9	5,4	p< 0,001

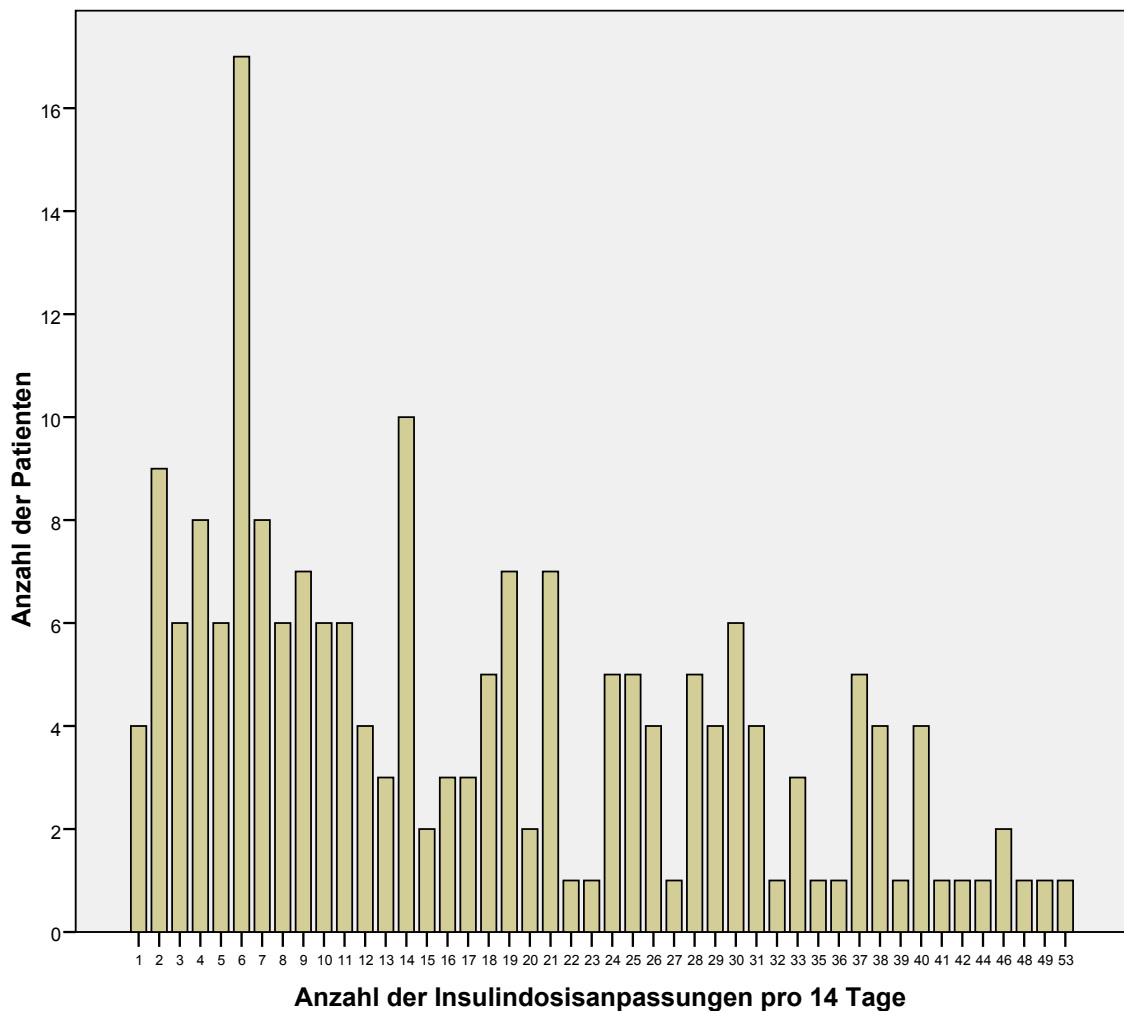
5. 3 Selbstanpassung der Insulindosis

5. 3. 1 Häufigkeit der Insulindosisanpassung

Von 300 insulinbehandelten Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 haben 107 Patienten (35,7 %) keine selbständigen Insulindosisanpassungen durchgeführt. Die restlichen 193 Patienten (64,3 %) haben mindestens einmal innerhalb der letzten 14 Tage ihre Insulindosis eigenverantwortlich angepasst,

im Mittel 17,4 Anpassungen pro 14 Tage. Die Anzahl der Insulindosisanpassungen variiert interindividuell zwischen einer und 53 Insulindosisanpassungen innerhalb des Beobachtungszeitraumes. Die Abbildung 3 (Abb. 3) zeigt die Häufigkeitsverteilung der Insulindosisanpassungen bei den 193 Patienten mit mindestens einer Insulindosisanpassung.

Abb. 3 Häufigkeitsverteilung der Insulindosisanpassungen bei Patienten mit mindestens einer Insulindosisanpassung während der letzten 14 Tage



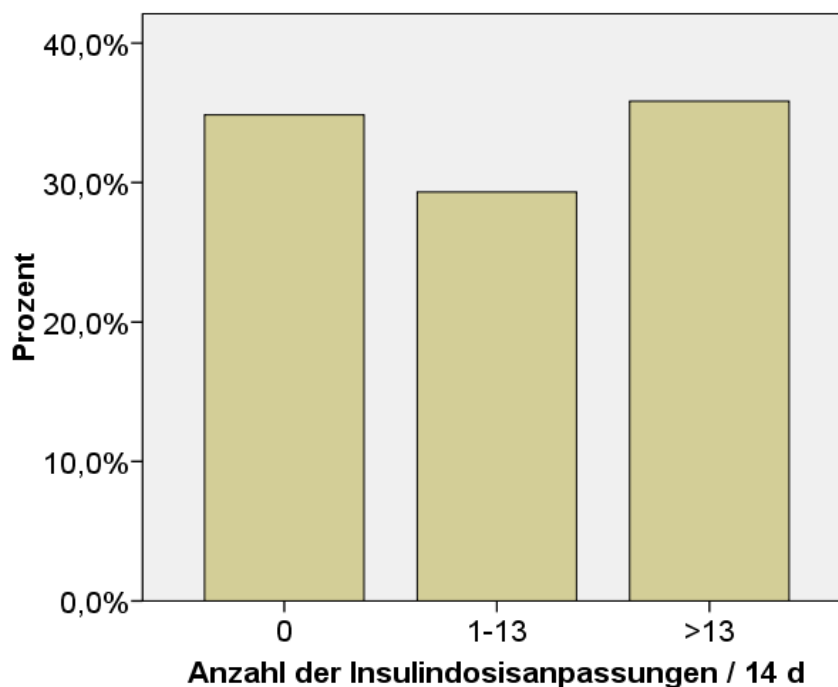
5. 3. 2 Bildung von Insulindosisanpassungs- Tertilen

Für die statistische Auswertung wurde das Patientenkollektiv, nach der Häufigkeit der Insulindosisanpassungen, in Tertile eingeteilt. Es wurden folgende drei Gruppen gebildet:

1. Tertil: Patienten ohne Insulindosisanpassungen
2. Tertil: Patienten mit einer bis 13 Insulindosisanpassungen
3. Tertil: Patienten mit mehr als 13 Insulindosisanpassung

Die prozentuale Verteilung der Patienten in den jeweiligen Tertilen ist in der Abbildung 4 dargestellt (Abb. 4).

Abb. 4 Prozentuale Verteilung der Patienten in den Insulindosisanpassungs- Tertilen



5. 4 Vergleich des niedrigsten und höchsten Insulindosisanpassungs-Tertils mittels T- Test

Im Folgenden wurden Patienten aus dem niedrigsten Insulindosisanpassungs-Tertil mit Patienten aus dem höchsten Insulindosisanpassungs-Tertil mittels T- Test verglichen.

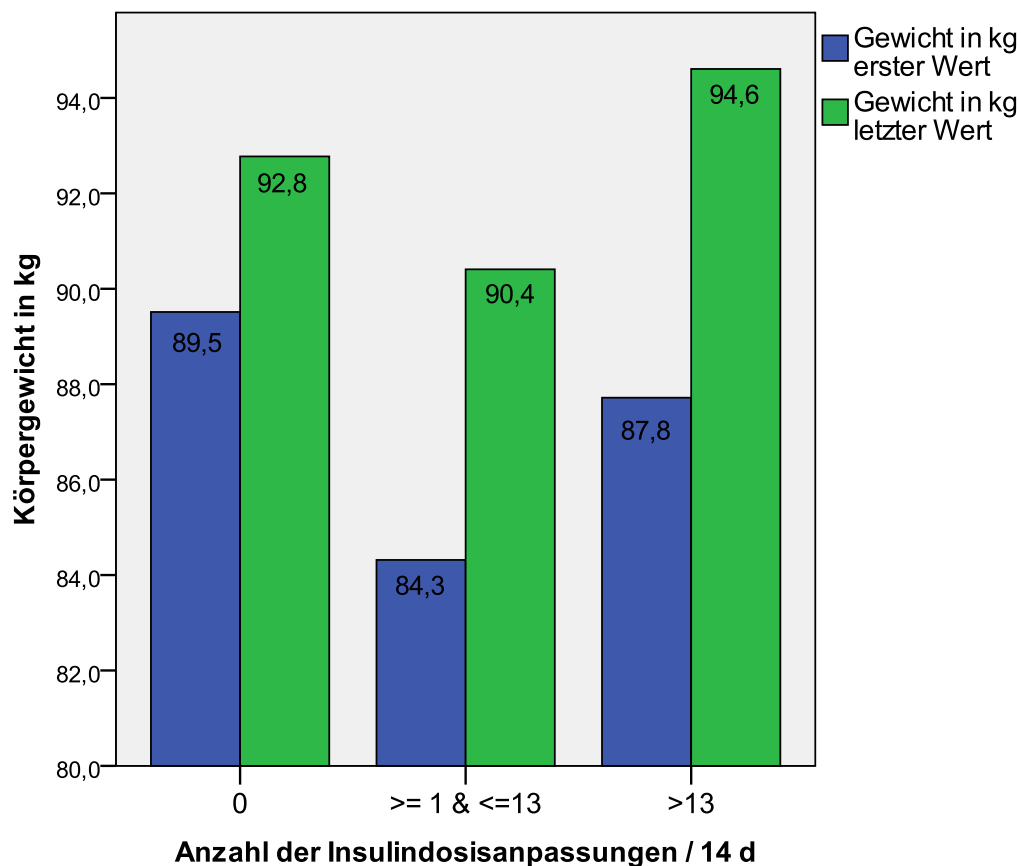
Die Patienten ohne Insulindosisanpassungen waren im Vergleich zu den Patienten mit mehr als 13 Insulindosisanpassungen signifikant älter ($68,9 \pm 9,2$ vs. $64,5 \pm 9,2$ Jahre; $p=0,001$). Weiterhin konnte bei den Patienten ohne Insulindosisanpassungen ein signifikant kürzeres Follow up beobachtet werden ($5,3 \pm 4,3$ vs. $8,7 \pm 5,1$ Jahre; $p=0,001$). Außerdem hatten diese Patienten einen signifikant geringeren Sozialstatusscore ($9,8 \pm 3,1$ vs. $11,6 \pm 3,1$ Punkte; $p=0,001$). Hinsichtlich der Geschlechtsverteilung (57 vs. 62 % männlich; n. s.) und der Diabetesdauer ($15,4 \pm 8,6$ vs. $16,9 \pm 8,9$ Jahre; n. s.) konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen beobachtet werden.

5. 4. 1 Körpergewicht

Das Körpergewicht war zum Zeitpunkt der Querschnittsuntersuchung zwischen den Insulindosisanpassungs-Tertilen nicht signifikant unterschiedlich. Patienten ohne Insulindosisanpassungen waren im Mittel $92,8 \pm 18,2$ kg schwer. Patienten mit mehr als 13 Insulindosisanpassungen pro Woche waren im Mittel $94,6 \pm 19,0$ kg schwer. Bei Eintritt in die Therapie in der Universitätspoliklinik für Endokrinologie und Stoffwechselerkrankungen bestand ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen dem ersten und letzten Tertil der Insulindosisanpassungen. Patienten ohne Insulindosisanpassungen hatten bei Eintritt in die Behandlung ein Körpergewicht von $89,5 \pm 16,8$ kg. Patienten mit mehr als 13 Insulindosisanpassungen hatten bei Eintritt in die Behandlung ein Gewicht von $87,8 \pm 18,1$ kg. Während des Follow up stieg das Körpergewicht in beiden

Gruppen signifikant an. Das Körpergewicht der Patienten ohne Insulindosisanpassungen stieg absolut um $3,3 \pm 7,3$ kg. Patienten mit mehr als 13 Insulindosisanpassungen nahmen absolut $6,9 \pm 9,5$ kg zu. Der Unterschied in der Gewichtszunahme zwischen den beiden Gruppen war signifikant ($p=0,002$). Die relative Gewichtszunahme betrug bei Patienten aus dem 1. Tertil $3,8 \pm 8,1$ % und bei Patienten aus dem 3. Tertil $8,4 \pm 11,1$ % ($p=0,001$).

Abb. 5 Veränderungen des Körpergewichts im Vergleich zwischen dem 1. und 3. Tertil der Insulindosisanpassungen



5. 4. 2 HbA1c

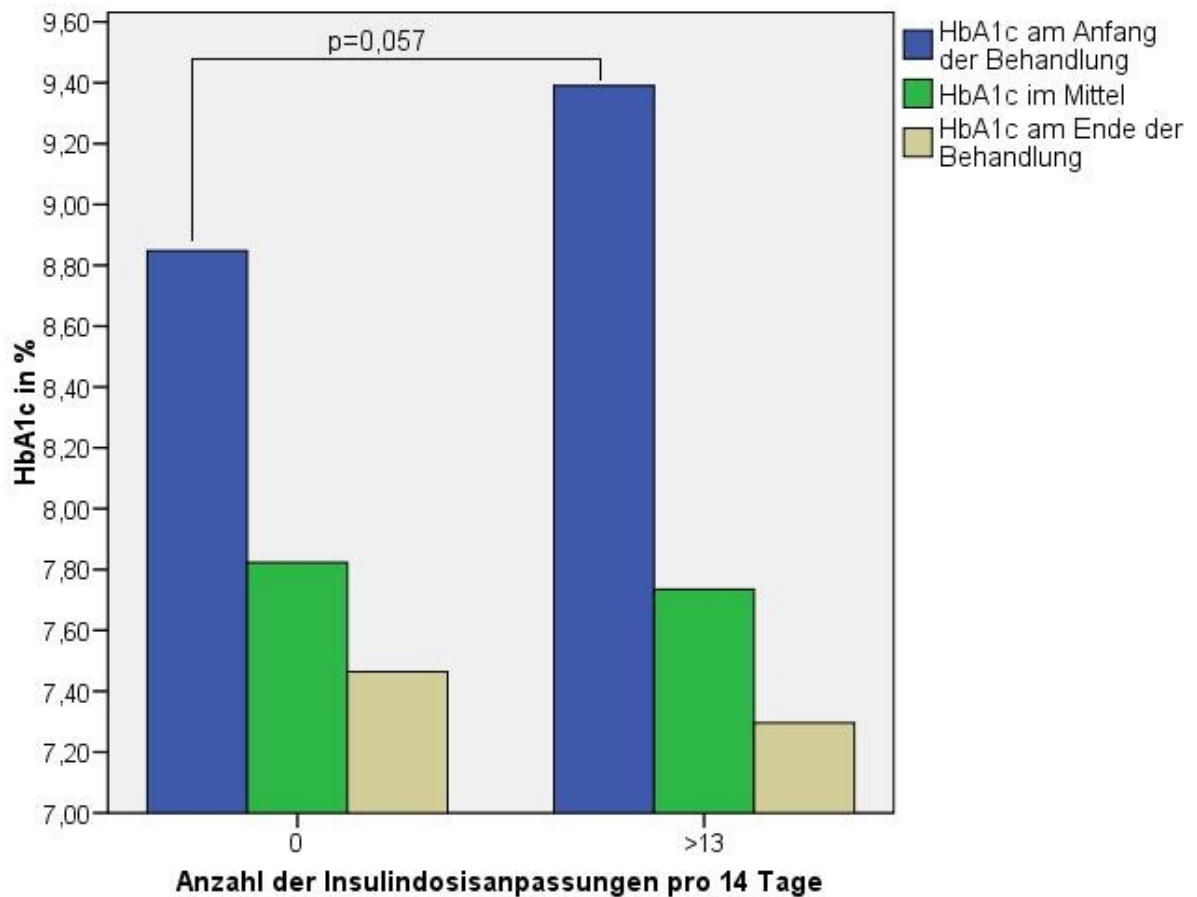
Es konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich des aktuellen HbA1c-Wertes zwischen der Gruppe ohne Dosisanpassungen und der Gruppe mit häufigen Dosisanpassungen gezeigt werden ($7,5 \pm 1,2$ vs. $7,3 \pm 0,9$ %; n. s.). Der HbA1c lag in der Gruppe mit wenigen Dosisanpassungen (2. Insulindosisanpassungs- Tertil) ebenfalls bei $7,3 \pm 0,9$ %.

Bei Beginn der Behandlung in der Universitätspoliklinik für Endokrinologie und Stoffwechselerkrankungen hatten die Patienten ohne Insulindosisanpassungen im Vergleich zu den Patienten mit über 13 Insulindosisanpassungen einen tendenziell niedrigeren HbA1c ($8,8 \pm 2,1$ vs. $9,3 \pm 2,0$ %; n. s.). Der mittlere HbA1c im Verlauf des Beobachtungszeitraumes bei Patienten ohne Dosisanpassungen betrug $7,8 \pm 0,9$ % gegenüber $7,7 \pm 0,8$ % bei Patienten mit häufigen Dosisanpassungen (n. s.). Sowohl der mittlere als auch der letzte HbA1c- Wert unterschieden sich nicht signifikant zwischen den beiden Tertilen.

Während des Follow up von 6,9 Jahren konnte bei beiden Patientengruppen eine signifikante Verbesserung des HbA1c beobachtet werden. Patienten ohne Insulindosisanpassungen verbesserten ihren HbA1c um absolut 1,3 % (von $8,8 \pm 2,1$ auf $7,5 \pm 1,2$ %; $p < 0,001$). Patienten mit mehr als 13 Insulindosisanpassungen verbesserten ihren HbA1c- Wert signifikant, um absolut 2 % (von $9,3 \pm 2,0$ auf $7,3 \pm 0,9$ %; $p < 0,001$).

Bei der Betrachtung der prozentualen relativen Verbesserung des HbA1c-Wertes zwischen den beiden Insulindosisanpassungs- Tertilen konnte festgestellt werden, dass Patienten im 3. Tertil eine signifikant größere HbA1c- Verbesserung gegenüber den Patienten im 1. Tertil aufwiesen ($19,0 \pm 18,4$ vs. $11,7 \pm 21,6$ %; $p = 0,009$). In Abbildung 6 sind die Veränderungen im HbA1c zwischen den beiden Patientengruppen dargestellt. (Abb.6)

Abb. 6 Veränderungen des HbA1c bei Patienten ohne und bei Patienten mit mehr als 13 Insulindosisanpassungen



5. 4. 3 Insulinmenge, Anzahl der Insulininjektionen und Anzahl der Blutzuckerselbstkontrollen

Die aktuelle Insulindosis bei Patienten mit häufigen Dosisanpassungen war um 23,7 IE/d höher als bei Patienten ohne Insulindosisanpassungen (77,3 vs. 53,6 IE/d; $p = 0,001$). Auch die Zahl der Insulininjektionen (3,7 vs. 2,4 Injektionen/d; $p < 0,001$) und der Blutglukoseselbstkontrollen (26,3 vs. 18,6 Tests/Woche; $p < 0,001$) waren signifikant höher (Tab. 2).

Zu Beginn der Behandlung in der Universitätspoliklinik für Endokrinologie und Stoffwechselerkrankungen existierten keine signifikanten Unterschiede zwischen dem niedrigsten und höchsten Insulinanpassungs- Tertil in Bezug

auf Insulinmenge, Anzahl der Insulininjektionen und Blutglukose-selbstkontrollen (Tab. 2). Im Verlauf der langjährigen Behandlung in der Poliklinik haben sich deutliche Unterschiede zwischen den Patienten ohne Insulindosisanpassungen und den Patienten mit häufigen Insulindosisanpassungen entwickelt. Im Mittel haben Patienten mit mehr als 13 Insulindosisanpassungen im Vergleich zu Patienten ohne Dosisanpassungen 17,3 IE/d mehr Insulin gespritzt (62,7 vs. 45,4 IE/d; $p=0,001$). Dabei war auch die Anzahl der Insulininjektionen im Mittel um eine Injektion pro Tag signifikant höher (3,2 vs. 2,2 Injektionen/d; $p<0,001$). Patienten ohne Insulindosisanpassungen haben außerdem im Mittel 4,8 Blutglukoseselbstkontrollen weniger durchgeführt, als Patienten mit häufigen Insulindosisanpassungen (17,4 vs. 22,2 Tests/ Woche; $p<0,001$).

Im Verlauf des Follow up haben beide Patientengruppen signifikant mehr und häufiger Insulin gespritzt, sowie signifikant häufiger Blutglukosemessungen durchgeführt. Dabei war die Zunahme der benötigten Insulinmenge bei Patienten mit häufigen Insulindosisanpassungen 21,0 IE/d höher als bei Patienten ohne Insulindosisanpassungen (50,9 vs. 29,9 IE/d; $p=0,006$). Auch die Steigerung der Anzahl der Insulininjektionen war um 1,1 Injektionen/d höher (2,1 vs. 1,0 Injektionen/d; $p<0,001$). Die Anzahl der selbständig durchgeführten Blutglukosekontrollen nahm um 6,1 Tests/ Woche mehr zu als bei Patienten ohne Insulindosisanpassungen (18,4 vs. 12,3 Tests/ Woche; $p<0,001$).

Tab. 2 Insulinmenge, Anzahl der Insulininjektionen und Blutzuckerselbstkontrollen bei Patienten ohne, mit seltenen und mit häufigen Insulindosisanpassungen

Parameter	1. Tertil	2. Tertil	3. Tertil	p- Wert (Vergleich 1. u. 3. Tertil)
Insulinmenge aktuell (IE/ d)	53,6 ± 41,9	59,0 ± 42,7	77,3 ± 62,4	p= 0,001
Insulinmenge zu Beginn (IE/d)	23,7 ± 31,1	22,8 ± 31,6	26,4 ± 45,2	n. s.
Insulinmenge im Mittel(IE/ d)	45,4 ± 33,4	50,0 ± 37,6	62,7 ± 40,4	p=0,001
Insulininjektionen aktuell (Injektionen/ d)	2,4 ± 1,0	2,9 ± 1,0	3,7 ± 1,2	p< 0,001
Insulininjektionen zu Beginn (Injektionen/ d)	1,3 ± 1,5	1,3 ± 1,4	1,5 ± 1,7	n. s.
Insulininjektionen im Mittel (Injektionen/ d)	2,2 ± 1,0	2,5 ± 1,0	3,2 ± 1,0	p< 0,001
Blutglukoseselbstkontrollen aktuell (Tests/ Woche)	18,6 ± 8,3	22,1 ± 6,8	26,3 ± 6,6	p< 0,001
Blutglukoseselbstkontrollen zu Beginn (Tests/ Woche)	6,4 ± 9,7	7,0 ± 10,4	7,9 ± 10,0	n. s.
Blutglukoseselbstkontrollen im Mittel (Tests/ Woche)	17,4 ± 6,8	20,0 ± 6,0	22,2 ± 5,4	p< 0,001
Zunahme der Insulinmenge während des Follow up (IE/d)	29,9 ± 37,3	36,2 ± 42,3	50,9 ± 68,0	p= 0,006
Zunahme der Insulininjektionen während des Follow up (Injektionen/d)	1,0 ± 1,6	1,5 ± 1,5	2,1 ± 1,8	p< 0,001
Zunahme der Blutglukose-selbstkontrollen während des Follow up (Tests/ Woche)	12,3 ± 11,3	15,2 ± 11,4	18,4 ± 11,5	p< 0,001

5. 5 Vergleich zwischen konventioneller (CT) und intensivierter Insulintherapie (ICT)

Innerhalb der Studienpopulation bekamen zum Zeitpunkt der Querschnittsanalyse 128 Patienten (42,7 %) eine konventionelle und 172 Patienten (57,3 %) eine intensivierte Insulintherapie. Patienten mit einer konventionellen Therapie waren durchschnittlich vier Jahre älter (CT vs. ICT: $69,0 \pm 8,8$ vs. $65,1 \pm 9,5$ Jahre; $p < 0,001$), hatten eine tendenziell kürzere Diabetesdauer (CT vs. ICT: $14,9 \pm 8,7$ vs. $16,4 \pm 8,7$ Jahre; $p = 0,14$) und ein signifikant kürzeres Follow up (CT vs. ICT: $5,5 \pm 4,2$ vs. $8,0 \pm 5,1$ Jahre; $p < 0,001$). Der Sozialstatus war zwischen beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich (CT vs. ICT: $10,4 \pm 3,3$ vs. $10,9 \pm 3,1$; n. s.). Die Geschlechtsverteilung war mit 55 % Männern und 45 % Frauen in beiden Gruppen gleich. Patienten mit einer konventionellen Therapie passten die Insulindosis 5,1- mal in 14 Tagen selbständig an, Patienten mit einer intensiven Insulintherapie 15,7- mal ($p < 0,001$). (Tab. 3)

Tab. 3 Patientencharakteristika von Patienten mit konventioneller und intensivierter Insulintherapie zum Zeitpunkt der Querschnittsuntersuchung

Parameter	CT (n= 128)	ICT (n= 172)	p- Wert
Alter (J.)	69,0	65,1	$p < 0,001$
Anteil Frauen (%)	45,0	45,0	n. s.
Diabetesdauer (J.)	14,9	16,4	$p = 0,14$
HbA1c (%)	7,3	7,4	n. s.
BMI (kg/ m ²)	32,0	33,5	$p = 0,026$
Insulindosisanpassungen (Anpassungen/ 14 d)	5,1	15,7	$p < 0,001$
Insulindosis (IE)	43,1	78,4	$p < 0,001$
Insulininjektionen (Injektionen/ d)	1,8	3,8	$p < 0,001$
Anzahl der Blutglukoseselbst- kontrollen (Tests/ Woche)	17,7	25,8	$p < 0,001$

Sozialstatus Score	10,4	10,9	n. s.
systolischer Blutdruck (mmHg)	144,1	141,7	n. s.
diastolischer Blutdruck (mmHg)	85,3	85,0	n. s.
Follow up (J.)	5,5	8,0	p< 0,001

5. 5. 1 Anzahl der Insulindosisanpassungen bei Patienten mit CT und ICT

Die Häufigkeitsverteilung der Insulindosisanpassungen bei Patienten mit CT und ICT ist in den Abbildungen 7 und 8 dargestellt. (Abb. 7, 8) In der Gruppe der Patienten mit konventioneller Insulintherapie führten 69 Personen keine Insulindosisanpassungen durch. Bei Patienten mit ICT führten dagegen nur 38 Personen keine Insulindosisanpassungen durch.

Abb. 7 Häufigkeitsverteilung der Insulindosisanpassungen bei Patienten mit CT

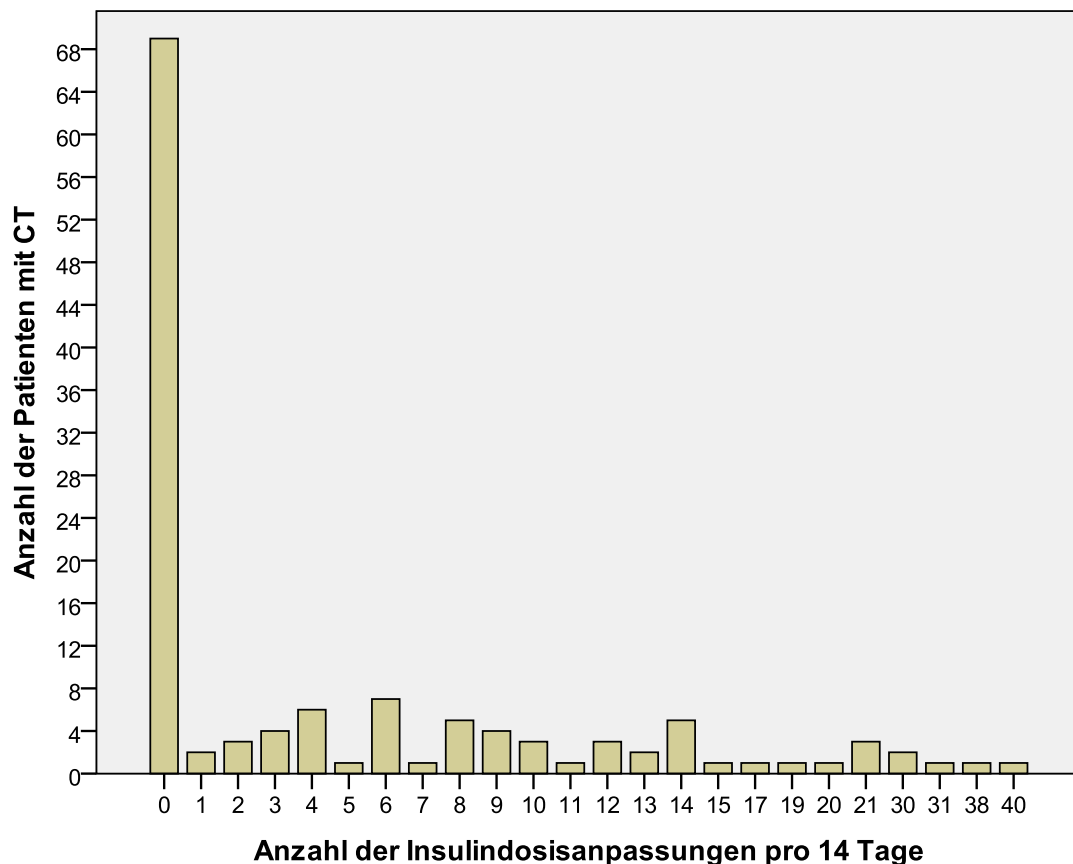
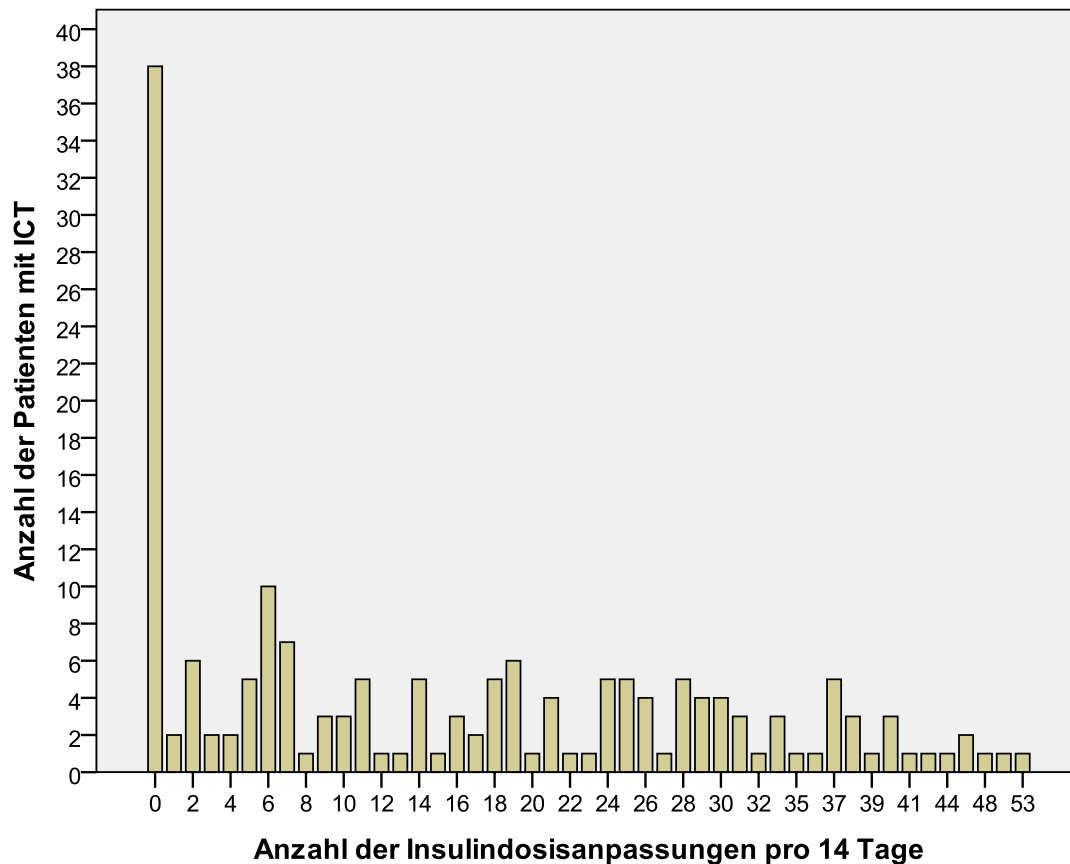


Abb. 8 Häufigkeitsverteilung der Insulindosisanpassungen bei Patienten mit ICT



5. 5. 2 Insulinmenge, Anzahl der Insulininjektionen und Anzahl der Blutzuckerselbstkontrollen bei Patienten mit CT und ICT

Bezüglich der Insulinmenge, der Anzahl der Insulininjektionen und der Anzahl der Blutzuckerselbstkontrollen unterschieden sich die beiden Therapiegruppen zu jedem Zeitpunkt der Untersuchung signifikant. Zum Zeitpunkt der Querschnittsuntersuchung haben die Patienten mit intensivierter Insulintherapie 2 Insulininjektionen pro Tag mehr durchgeführt, als die Patienten mit konventioneller Insulintherapie (CT vs. ICT: $1,8 \pm 0,5$ vs. $3,8 \pm 0,8$ Injektionen/d; $p < 0,001$). Dabei benötigten sie auch $35,3$ IE/d mehr Insulin (CT vs. ICT: $43,1 \pm 27,9$ vs. $78,4 \pm 58,6$ IE/d; $p < 0,001$). Auch die Anzahl der Blutglukoseselbstkontrollen war um $8,1$ Tests/ Woche höher (CT vs. ICT: $17,7 \pm 7,5$ vs. $25,8 \pm 6,4$ Tests/ Woche; $p < 0,001$).

Zu Beginn der Therapie führten die Patienten mit CT im Vergleich zu Patienten mit ICT im Mittel 0,7 Insulininjektionen pro Tag weniger durch (CT vs. ICT: $1,0 \pm 1,3$ vs. $1,7 \pm 1,7$ Injektionen/d; $p < 0,001$). Die Insulindosis der Patienten mit CT war um 14,6 Insulineinheiten pro Tag ebenfalls niedriger (CT vs. ICT: $16,0 \pm 23,9$ vs. $30,6 \pm 42,7$ IE/d; $p = 0,001$). Die Anzahl der Blutglukoseselbstkontrollen war bei Patienten mit konventioneller Therapie am Anfang der Therapie um 2,6 Tests pro Woche geringer als bei Patienten mit intensivierter Therapie (CT vs. ICT: $5,6 \pm 9,2$ vs. $8,2 \pm 10,4$ IE/d; $p = 0,021$). Im Mittel benötigten die Patienten mit ICT 24,5 Insulineinheiten pro Tag mehr als die Patienten mit CT (CT vs. ICT: $38,7 \pm 28,0$ vs. $63,2 \pm 40,7$ IE/d; $p < 0,001$). Dabei führten sie auch 1,6 Injektionen pro Tag mehr durch (CT vs. ICT: $1,8 \pm 0,7$ vs. $3,2 \pm 0,9$ Injektionen/d; $p < 0,001$). Auch die Anzahl der selbständig durchgeführten Blutglukosekontrollen war höher (CT vs. ICT: $16,6 \pm 6,1$ vs. $22,2 \pm 5,5$ Tests/Woche; $p < 0,001$). (Tab. 4)

Während der gesamten Behandlung stiegen die Insulindosis, die Anzahl der Insulininjektionen sowie die Anzahl der Blutglukoseselbstkontrollen in beiden Gruppen signifikant an. Dabei stieg die benötigte Insulindosis bei Patienten mit intensivierter Insulintherapie um 20,7 Insulineinheiten signifikant stärker an, als bei Patienten mit konventioneller Therapie (ICT vs. CT: $47,8 \pm 61,9$ vs. $27,1 \pm 30,2$ IE/d; $p < 0,001$). Auch die Zunahme der Insulininjektionen war um 1,3 Injektionen pro Tag größer (ICT vs. CT: $2,1 \pm 1,7$ vs. $0,8 \pm 1,3$ Injektionen/d; $p < 0,001$). Die Anzahl der Blutglukoseselbstkontrollen stieg in der ICT Gruppe um 5,5 Tests pro Woche höher als in der konventionellen Vergleichsgruppe (ICT vs. CT: $17,6 \pm 11,7$ vs. $12,1 \pm 10,9$ Tests/ Woche; $p < 0,001$).

Tab. 4 Insulinmenge, Anzahl der Insulininjektionen und Blutzuckerselbstkontrollen bei Patienten mit konventioneller und intensivierter Therapie

Parameter	CT	ICT	p- Wert
Insulininjektionen aktuell (Injektionen/d)	1,8 ± 0,5	3,8 ± 0,8	p< 0,001
Insulininjektionen zu Beginn (Injektionen/d)	1,0 ± 1,3	1,7 ± 1,7	p< 0,001
Insulininjektionen im Mittel (Injektionen/d)	1,8 ± 0,7	3,2 ± 0,9	p< 0,001
Insulinmenge aktuell (IE/d)	43,1 ± 27,9	78,4 ± 58,6	p< 0,001
Insulinmenge zu Beginn (IE/d)	16,0 ± 23,9	30,6 ± 42,7	p= 0,001
Insulinmenge im Mittel (IE/d)	38,7 ± 28,0	63,2 ± 40,7	p< 0,001
Blutzuckerselbstkontrollen aktuell (Tests/Woche)	17,7 ± 7,5	25,8 ± 6,4	p< 0,001
Blutzuckerselbstkontrollen zu Beginn (Tests/Woche)	5,6 ± 9,2	8,2 ± 10,4	p= 0,021
Blutzuckerselbstkontrollen im Mittel (Tests/Woche)	16,6 ± 6,1	22,2 ± 5,5	p< 0,001
Zunahme der Insulininjektionen während des Follow up (Injektionen/d)	0,8 ± 1,3	2,1 ± 1,7	p< 0,001
Zunahme der Insulinmenge während des Follow up (IE/d)	27,1 ± 30,2	47,8 ± 61,9	p< 0,001
Zunahme der Blutglukoseselbst- kontrollen während des Follow up (Tests/Woche)	12,1 ± 10,9	17,6 ± 11,7	p< 0,001

5. 5. 3 HbA1c und Körpergewicht bei Patienten mit CT und ICT

Hinsichtlich des HbA1c- Wertes konnte zu keinem Zeitpunkt der Untersuchung ein signifikanter Unterschied zwischen der konventionellen und intensivierten Insulintherapie gezeigt werden (mittlerer HbA1c: CT vs. ICT: $7,7 \pm 0,9$ vs. $7,8 \pm 0,9$ %; n. s.). In beiden Patientengruppen konnte eine signifikante Reduktion des HbA1c- Wertes erreicht werden. Ausgehend von einem HbA1c Wert von $9,0 \pm 2,0$ % am Anfang der Behandlung konnte bei Patienten mit konventioneller Insulintherapie der HbA1c am Ende auf $7,3 \pm 1,1$ % gesenkt werden ($p < 0,001$). Bei Patienten mit intensivierter Insulintherapie konnte ein ähnlich starker HbA1c- Abfall von $9,2 \pm 2,0$ % auf $7,4 \pm 1,0$ % beobachtet werden ($p < 0,001$). Auch in der prozentualen Veränderung des HbA1c konnten zwischen den beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede gezeigt werden (CT vs. ICT: $15,7 \pm 19,7$ vs. $15,7 \pm 19,4$ % Verbesserung; n. s.).

Bei Betrachtung des Körpergewichts zum Zeitpunkt der Querschnittsuntersuchung hatten die Patienten mit ICT ein um 5,8 kg signifikant höheres Körpergewicht (ICT vs. CT: $95,2 \pm 19,6$ vs. $89,4 \pm 15,3$ kg; $p = 0,006$). Allerdings bestand zu Beginn der Therapie kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (ICT vs. CT: $88,3 \pm 18,4$ vs. $86,0 \pm 15,8$ kg; n. s.). Im Mittel waren die Patienten in der ICT Gruppe um 4,9 kg signifikant schwerer als die Patienten in der konventionellen Vergleichsgruppe (ICT vs. CT: $93,1 \pm 18,7$ vs. $88,2 \pm 14,9$ kg; $p = 0,015$). Die absolute Gewichtszunahme war in der intensivierten Gruppe um 3,4 kg signifikant höher, als in der konventionellen Gruppe (ICT vs. CT: $6,8 \pm 9,0$ vs. $3,4 \pm 7,2$ kg; $p < 0,001$).

Patienten mit CT und häufigen Insulindosisanpassungen ($n = 17$) haben im Vergleich zu Patienten mit CT ohne Insulindosisanpassungen ($n = 69$) um 4,0 kg mehr Gewicht zugenommen (CT + > 13 Dosisanpassungen vs. CT + keine Dosisanpassungen: $6,1 \pm 6,8$ vs. $2,1 \pm 7,0$ kg absolute Gewichtszunahme; $p =$

0,04). Es konnte kein signifikanter Unterschied in der Gewichtszunahme zwischen Patienten mit ICT und häufigen Insulindosisanpassungen (n= 86) und Patienten mit ICT ohne Insulindosisanpassungen (n= 38) gezeigt werden (ICT + >13 Dosisanpassungen vs. ICT + keine Dosisanpassungen: $7,0 \pm 10,0$ vs. $5,3 \pm 7,4$ kg absolute Gewichtszunahme; n. s.). Patienten ohne Insulindosisanpassungen und intensivierter Therapie (n= 38) haben im Vergleich zu Patienten ohne Insulindosisanpassungen und konventioneller Therapie (n= 69) um 3,2 kg mehr an Körpergewicht zugenommen (ICT + keine Dosisanpassungen vs. CT + keine Dosisanpassungen: $5,3 \pm 7,4$ vs. $2,1 \pm 7,0$ kg absolute Gewichtszunahme; $p = 0,036$). Dagegen war bei Patienten mit häufigen Insulindosisanpassungen und intensivierter Therapie (n=86) im Vergleich zu Patienten mit häufigen Insulindosisanpassungen und konventioneller Therapie (n= 17) kein signifikanter Unterschied in der Gewichtszunahme während des Follow up zu beobachten (ICT + häufige Dosisanpassungen vs. CT + häufige Dosisanpassungen: $7,0 \pm 10,0$ vs. $6,1 \pm 6,8$ kg absolute Gewichtszunahme; n. s.). (Tab.5)

Tab. 5 Unterschiede in der Gewichtszunahme bei Patienten mit CT und ICT, getrennt für 1. und 3. Tertil der Insulindosisanpassungen

	Pat. ohne Dosisanpassungen (n= 107)		Pat. mit >13 Dosisanpassungen (n= 193)		p- Wert (zw. 1. und 3. Tertil d. Dosisanp.)	
	CT (n= 69)	ICT (n= 39)	CT (n= 17)	ICT (n= 86)	CT	ICT
Absolute Gewichts- zunahme (kg)	$2,1 \pm 7,0$	$5,3 \pm 7,4$	$6,1 \pm 6,8$	$7,0 \pm 10,0$	$p = 0,04$	n. s.
p- Wert (jeweils zw. CT und ICT)	$p = 0,036$		n. s.			

5. 6 Einflüsse auf den HbA1c- Wert

Bei der linearen Regressionsanalyse wurde der letzte HbA1c- Wert als abhängige Variable gewählt. Alter, Diabetesdauer, Geschlecht, Sozialstatus, Insulindosisanpassungen, Follow up, Insulinmenge, Anzahl der Insulininjektion, Anzahl der Blutglukoseselbstkontrollen und BMI wurden als unabhängige Variablen gewählt.

R^2 betrug in diesem Modell 0,061. Dabei konnte lediglich für Insulindosisanpassungen und Blutzuckerselbstkontrollen ein schwacher Zusammenhang gezeigt werden. Jede Insulindosisanpassung ist mit einer Senkung des HbA1c- Wertes um 0,016 % assoziiert ($p= 0,004$). Jede zusätzliche Blutglukoseselbstkontrolle wäre in diesem Modell mit einem HbA1c- Anstieg um 0,019 % assoziiert ($p= 0,043$).

Bei einer Erweiterung des Regressionsmodells wurde das Therapieregime CT bzw. ICT als unabhängige Variable hinzugefügt. Diese Regressionsanalyse mit dem letzten HbA1c als abhängige Variable und Alter, Diabetesdauer, CT/ ICT, Sozialstatus, Insulindosisanpassungen, Follow up, Anzahl der Blutglukoseselbstkontrollen und BMI als unabhängige Variablen, ergab ein ähnliches Resultat. R^2 betrug in diesem Modell 0,051. Dabei konnte für Insulindosisanpassungen und Blutzuckerselbstkontrollen ein schwacher Zusammenhang gezeigt werden. Jede Insulindosisanpassung ist in diesem Modell mit einer Senkung des HbA1c Wertes um 0,015 % assoziiert ($p= 0,007$). Jede zusätzliche Blutglukoseselbstkontrolle wäre in diesem Modell mit einem HbA1c- Anstieg um 0,019 % assoziiert ($p= 0,043$).

6. Diskussion

In den großen Therapie- Studien bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 (DCCT 1996, Reichard et al. 1996, Larsen et al. 2003) war eine intensive Insulintherapie mit Spritze oder Insulinpumpe hinsichtlich Glykämie und Entwicklung von Folgeerkrankungen der konventionellen Therapie überlegen. Auf den ersten Blick erscheint die Überlegenheit der intensivierten Insulintherapie gegenüber der konventionellen deshalb auch bei Diabetes mellitus Typ 2 logisch. Dabei ist die Vorstellung, dass mehrfache Blutzuckerselbstkontrollen und die darauf individuell abgestimmten und situationsangepassten Applikationen von Insulin eine günstige Stoffwechselkontrolle gewährleisten können, durchaus nachvollziehbar. Theoretisch würde sich solch eine Therapie maximal an die physiologische Insulinausschüttung anlehnen.

Die Plausibilität dieses theoretischen Sachverhaltes führte zu der weiten Verbreitung der ICT bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2. Den Regeln der Evidenz basierten Medizin folgend, bedarf es auch bei plausiblen Theorien stets eines Beweises aus randomisierten prospektiven Studien. Die Studienlage zur Überlegenheit der ICT gegenüber der CT bei Patienten mit Typ 2 Diabetes ist nicht einheitlich. In der Kumamoto- Studie wurde eine Überlegenheit der ICT gegenüber der CT bei Patienten mit Typ 2 Diabetes gezeigt. Dabei wurde ein Unterschied des HbA1c- Wertes von 7,2 % (ICT) vs. 9,4 % (CT) über 8 Jahre beobachtet (Shichiri et al. 2000). Auffällig ist in dieser Untersuchung der lang andauernde hohe HbA1c- Wert unter der konventionellen Insulintherapie, der so in anderen Untersuchungen nicht gezeigt werden konnte. (ACCORD 2008, Kloos et al. 2007, UKPDS 1998, Holman et al. 2007). Dabei muss bedacht werden, dass im Studiendesign der Kumamoto- Studie für die Patientengruppe mit konventioneller Insulintherapie kein HbA1c- Ziel festgelegt wurde. Die Patienten sollten stattdessen, unter Vermeidung von Hyper- und Hypoglykämien, Nüchterblutglukosewerte <140 mg/dl (7,8 mmol/l) erreichen. Dieses Ziel wurde nach 8 Jahren Follow up nicht

erreicht. Patienten mit ICT hatten im Vergleich zu Patienten mit CT deutlich niedrigere Nüchternblutglukosewerte (ICT vs. CT: 122 ± 30 mg/dl ($6,78 \pm 1,67$ mmol/l) vs. 162 ± 30 mg/dl ($9,0 \pm 1,67$ mmol/l)). Im Vergleich dazu zeigen neue Untersuchungen keine signifikanten Unterschiede in der glykämischen Kontrolle zwischen der konventionellen und intensivierten Insulintherapie. In einer prospektiven crossover Studie aus Deutschland konnte kein signifikanter Unterschied zwischen CT und ICT in der glykämischen Kontrolle gezeigt werden. Dabei betrug der HbA1c- Wert am Ende der Untersuchung 7,3 % in der zuletzt mit ICT und 7,2 % in der zuletzt mit CT behandelten Gruppe. (Kloos et al. 2007) In einer weiteren Untersuchung sank der HbA1c- Wert nach einem Follow up von 6 Monaten bei Patienten mit CT von 9,3 % auf 7,4 % und bei Patienten mit ICT von 8,9 % auf 6,9 %. Das Ausmaß der HbA1c-Senkung war dabei nicht signifikant unterschiedlich. (Miyashita et al. 2008)

6. 1 Insulindosisanpassungen

Ein wichtiges Argument, welches oftmals für die intensivierte Therapie angeführt wird, ist die Möglichkeit der situationsbedingten Anpassung der Insulindosis durch die Patienten. Die richtige Durchführung von Insulindosisanpassungen könnte zu besserer Glykämie mit niedrigeren HbA1c- Werten, weniger Hypoglykämien und geringerer Gewichtszunahme führen. Bei der Literaturrecherche in den großen medizinischen Literaturdatenbanken PubMed, Cochrane und Embase, konnten nur wenige Publikationen zur Insulindosisanpassung bei Patienten mit Diabetes Typ 2 gefunden werden. Dabei wurde unter anderem nach folgenden Begriffen gesucht: insulin dose adjustment, insulin self- titration und insulin self-management.

In einer Untersuchung bei Patienten mit Typ 2 Diabetes konnte mithilfe von selbständig durchgeführten Insulindosisanpassungen eine signifikante Reduktion des HbA1c- Wertes erreicht werden. Dabei führten die Patienten

auf Grundlage der regelmäßigen selbständigen Blutglukoseselbstkontrollen in einem vorgeschriebenen 3-tägigen Intervall Anpassungen der Insulindosis durch. Dadurch konnte eine signifikante Reduktion des HbA1c- Wertes von 9,5% auf 7,5% erzielt werden. (Chen et al. 2008) In einer weiteren Untersuchung bei Patienten mit Typ 2 Diabetes konnte mittels eines vorgeschriebenen Dosisanpassungsalgorithmus eine gute glykämische Kontrolle erreicht werden. Dabei passten die Patienten nach einem festgelegten Schema anhand ihrer selbständig gemessenen Blutzuckerwerte die Insulindosis eigenständig an. Dabei konnte ausgehend von einem mittleren HbA1c- Wert von 8,4% eine signifikante Reduktion auf 6,5% beobachtet werden. (Ligthelm 2009) Außerdem existieren einzelne Arbeiten bei denen Titrationsalgorithmen für bestimmte Handelsinsuline wie z. B. Insulin Glargin geprüft wurden. (Kennedy et al. 2006) Dabei führten die Patienten ebenfalls Insulindosisanpassungen durch, diese waren allerdings nicht selbstständig, sondern wurden durch den behandelnden Arzt im Rahmen der Titrationsalgorithmen festgelegt.

Daten zu selbständig situationsgerecht initiierten und durchgeführten Insulindosisanpassungen bei geschulten Patienten mit Typ 2 Diabetes liegen derzeit nicht vor.

In Tabelle 6 (*Tab. 6*) wurden die wichtigsten RCT's zur Insulintherapie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zusammengetragen. Es wurde versucht aus diesen Studien Informationen zur Insulindosis, der Anzahl der Insulininjektionen, Häufigkeit der Blutglukoseselbstkontrollen, Angaben zur Patientenschulung und zur Häufigkeit der Insulindosisanpassung zu extrahieren. Dabei konnten in keiner der aufgelisteten Studien Aussagen über Form und Häufigkeit der Insulindosisanpassung gefunden werden. Weitere genannte Suchparameter konnten nur in wenigen Studien ermittelt werden. Zudem wird meist nur das Behandlungsregime in der Interventionsgruppe beschrieben. Die Standardbehandlung ist oftmals nicht genau definiert bzw. sehr heterogen.

Tab. 6 Selbstanpassung der Insulindosis in wichtigen Diabetesstudien

Studie	Patienten (n)	Injektionen (n/d)	Insulindosis (IE/kg/24h)	Selbstanpassungen der Insulindosis (n/Woche)	Anzahl Blutglukose-selbstmessungen (n/Woche)	Strukturierte Patientenschulung
UKPDS 33 1998	Intervention: n=911	k. A.	22 (n. 3 J)	k. A.	k. A.	k. A.
	Kontrolle: n=896	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Kumamoto Shichiri 2000	Intervention*: n=28	k. A.	0,38 baseline	k. A.	k. A.	k. A.
	Kontrolle*: n=27	k. A.	0,40 baseline	k. A.	k. A.	k. A.
VADT 2009	Intervention: n=892	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	Schulungs-status identisch (MNT ^r)
	Kontrolle: n=899	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	
ACCORD 2008	Intervention: n=5128	k. A.	k. A.	k. A. [†]	k. A. [†]	k. A. (Informations-material zur Verfügung gestellt)
	Kontrolle: n=5123	k. A.	k. A.	k. A. [‡]	k. A. [‡]	
ADVANCE 2008	Intervention: n=5571	k. A.	0,5	k. A.	k. A.	k. A.
	Kontrolle: n=5569	k. A.	0,5	k. A.	k. A.	k. A.
4T-Study Holman	Intervention*: n=239	k. A.	0,61 (n. 1J.)	k. A.	k. A. [§]	k. A.

2007	Kontrolle: n=235	k. A.	0,53 (n. 1J.)	k. A.	k. A. [∞]	k. A.
------	---------------------	-------	------------------	-------	--------------------	-------

k. A.: keine Angaben vorhanden

*: Primärpräventionsgruppe

†: Laut Studienprotokoll sollten nicht insulinbehandelte Patienten in der Interventionsgruppe ≥ 2 Blutzuckerselbstkontrollen/Tag (bzw. 4 Tests/Tag bei Werten außerhalb des Zielbereiches) durchführen. Insulinbehandelte Patienten hatten die Anweisung 4-8 Blutzuckerselbstkontrollen/Tag durchzuführen (≥ 2 Tests vor und 2 Tests nach dem Essen, sowie wiederholte nächtliche Messungen um 03:00 Uhr nachts). Die Patienten sollten außerdem ihre Insulindosis alle 4 Tage selbständig mit Hilfe von Beispielmahlzeiten anpassen und dabei schwere Hypoglykämien vermeiden (beinhaltet auch Blutglukosewerte $< 3,9$ mmol/l bei mehr als 25% der Messungen).

‡: Laut Studienprotokoll sollten nicht insulinbehandelte Patienten der Standardtherapiegruppe ≤ 7 Blutzuckerselbstkontrollen/Woche durchführen (entweder einmal täglich zu verschiedenen Tageszeiten oder mehrfach täglich an bestimmten Tagen). Insulinbehandelte Patienten dieser Gruppe sollten ≤ 3 Tests/Tag durchführen. Die Patienten sollten zusätzlich ihre Insulindosis selbständig anpassen ohne dabei schwere Unterzuckerungen zu erleiden und Blutglukosewerte $< 5,0$ mmol/l vor den Mahlzeiten zu vermeiden.

§: Gruppe – Mahlzeiteninsulin (3 Mal tägl.)

¶: MNT – Medical Nutrition Therapy, amerikanisches Schulungsprogramm, laut ADA.

§: Vor jedem Patientenkontakt (auch telefonisch) sollten an jeweils drei Tagen vor dem Frühstück und vor dem Abendbrot Blutglukoseselbstkontrollen durchgeführt werden. Außerdem sollte ein 8-Punkte Blutglukoseselbstmessungsprofil jeweils zu Beginn des Follow up, nach 12-, 24-, 38-, und 52-Wochen erhoben werden.

∞: Vor jedem Patientenkontakt (auch telefonisch) sollten die Patienten an jeweils drei Tagen, vor und zwei Stunden nach jeder Mahlzeit, sowie zur Nacht, Blutglukoseselbstkontrollen durchführen. Ein 8-Punkte Profil sollte ebenfalls zu Beginn, nach 12-, 24-, 38- und 52-Wochen ermittelt werden.

Eine wichtige Grundlage für die Bearbeitung des Themas ist die Definition des Begriffes „Insulindosisanpassung“. Es gibt in der Literatur keine einheitliche Definition dieses Begriffes. Deshalb wurde im Vorfeld dieser Untersuchung eine konkrete Begriffsdefinition festgelegt.

Insulindosisanpassung umfasst im weitesten Sinn eine aktive Korrektur der Insulindosis. Diese kann sowohl vom Arzt als auch vom Patienten

durchgeführt werden. Die Anpassung der Insulinmenge basiert stets auf der Blutzuckerselbstkontrolle der Patienten. Der Patient misst in der Regel vor jeder Insulinapplikation seinen aktuellen Blutzuckerwert, protokolliert diesen und kann anhand dessen die benötigte Insulindosis adaptieren. Unter Zuhilfenahme der notierten Messwerte des Patiententagebuches kann auch der behandelnde Arzt eine Optimierung der Insulinmenge durchführen. Der Begriff Insulindosisanpassung impliziert also eine Abweichung der gespritzten Insulinmenge von der „normalen“ Insulindosis des Patienten. Dabei liegt die „normale“ Insulindosis des jeweiligen Patienten in dem individuellen Ermessen des behandelnden Arztes. Man stelle sich vor, dass ein Patient z.B. an sechs Tagen in der Woche morgens 10 Insulineinheiten (IE) und an einem Tag 14 Insulineinheiten gespritzt hat. In diesem Fall wären die 14 Insulineinheiten eine Abweichung von den „normalen“ 10 IE. Der behandelnde Arzt notiert eine Insulindosisanpassung.

Neben der Problematik „normalen“ Insulindosis muss die Beurteilung der jeweiligen Abweichungen erfolgen. Unter Verwendung des Mittelwertes von 13 bzw. 12 IE müsste bei diesem Beispiel jede Insulinapplikation als Abweichung von der „normalen“ Insulindosis und damit als Insulindosisanpassung deklariert werden. Folglich hätte der Patient sieben Insulindosisanpassungen in dieser Woche vollzogen. In wie fern diese Zahl die tatsächliche Anzahl der aktiven Insulindosiskorrekturen widerspiegelt ist fraglich. Die Anwendung des Medians zur Ermittlung der „normalen“ Insulindosis würde ebenfalls in den meisten Fällen zu einer verzerrten Darstellung der Anzahl der Insulindosisanpassungen führen.

Aus diesem Grund wurde in der vorliegenden Untersuchung auf die Festlegung der „normalen“ Insulindosis des Patienten verzichtet. Stattdessen wurde jede Veränderung der Insulindosis im Vergleich zur Insulindosis der gleichen Tageszeit des vorangegangenen Tages als Dosisanpassung definiert. Durch diese formelle Definition ist die Methode gut objektivierbar und reproduzierbar.

Ein Nachteil der gewählten Definition ist, dass eine Anpassung, die der Patient im Rahmen eines außergewöhnlichen Ereignisses vollzogen hat (z. B. Geburtstagsfeier), doppelt gewertet wird. Der Patient hätte demnach formell gesehen einmal die Dosis nach oben und einmal nach unten korrigiert. Aus klinischer Sicht würde man aber eher dazu neigen dies als eine Dosisanpassung zu bezeichnen. Es besteht also die Gefahr einer Überschätzung der „realen“ Anzahl der Dosisanpassungen.

Die Gründe für eine Anpassung der Insulindosis können sehr vielfältig sein. Zum Beispiel ist die Kohlenhydratzufuhr der Patienten oft schwankend. Dazu tragen auch zusätzliche Mahlzeiten wie z.B. Kaffee und Kuchen und ausgelassenen Mahlzeiten bei. Da der Insulinbedarf an die aufgenommenen Kohlenhydrateinheiten gekoppelt ist, schwankt auch dieser mit den Mahlzeiten. Zum anderen hat das Maß an körperlicher Bewegung einen großen Einfluss auf die Insulintherapie. So wird beispielsweise bei starker körperlicher Aktivität deutlich weniger Insulin benötigt. Ein weiterer Grund für Insulindosisanpassungen können unerwünschte Nebenwirkungen wie z.B. Hypoglykämien sein. Bei dem Auftreten von Hypoglykämiesymptomen wie z.B. Schwitzen, Schwäche, Tachykardien, Heißhungerattacken und im schlimmsten Fall Bewusstseinsstörungen in Folge einer unangemessen hohen Insulindosis, ist eine Reduzierung der Insulindosis notwendig.

Die einzelnen Gründe für die Insulindosisanpassungen der Patienten konnte in der vorliegenden Untersuchung leider nicht erfasst werden. Zwar wurden die Patiententagebücher kopiert und manuell ausgewertet, jedoch waren darin nur in den wenigsten Fällen Hinweise auf den Grund der jeweiligen Dosisanpassung vermerkt. Vereinzelt schrieben die Patienten den Grund für eine Erhöhung der Insulindosis oder einer zusätzlichen Korrekturdosis in das Tagebuch. Dosisreduktionen wurden dagegen fast nie im Patiententagebuch kommentiert.

Die vorliegende Studie hat gezeigt, dass 193 von 300 insulinbehandelten Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mindestens einmal innerhalb der letzten zwei Wochen ihre Insulindosis angepasst haben. Die Verteilung der Anzahl der Insulindosisanpassungen folgt dabei grafisch nicht einer Normalverteilung und weist eine breite Streuung auf. Aufgrund fehlender Datenlage existiert diesbezüglich leider kein Vergleichswert.

6. 2 Andere Formen der Dosisanpassung

Bei der vorliegenden Untersuchung wurden Kopien von Patiententagebüchern ausgewertet. Dadurch wurden lediglich Änderungen bzw. Anpassungen der gespritzten Insulindosis registriert. Eine Regulation des Glukosestoffwechsels mittels Anpassung der Nahrungszufuhr wurde dabei nicht erfasst. Es ist denkbar, dass die Anpassung der Kohlenhydrataufnahme seitens des Patienten noch wichtiger ist als die Anpassung der Insulindosis. Beispielsweise könnte ein Patient nach einem selbst gemessenen, erhöhten Blutzuckerwert einfach weniger essen. Informationen dazu sind nur selten in den Patiententagebüchern zu finden. Zudem lässt sich diese Form der Anpassung nur sehr schwer standardisiert erfassen. Das gleiche gilt für die Veränderung der körperlichen Aktivität.

In manchen Fällen erlauben Bemerkungen der Patienten in den Tagebüchern Rückschlüsse auf den Anlass der Insulindosisanpassungen, insbesondere der Kohlenhydratmenge. Gelegentlich wurden Erhöhungen der Insulindosis oder zusätzliche Korrekturdosen mit einzelnen Stichworten (z. B. „Kuchen“ oder „Geburtstagsfeier“) vermerkt. In diesen Fällen kann der behandelnde Arzt Einblicke für den Anlass der Insulindosisanpassung bekommen. Allerdings sind entsprechende Felder in den Tagebüchern nicht immer vorhanden oder werden nicht sachgerecht ausgefüllt, weshalb die Daten nicht statistisch ausgewertet werden können.

6. 3 HbA1c

Im Vergleich zwischen Patienten ohne Insulindosisanpassungen und Patienten mit häufigen Insulindosisanpassungen (mehr als 13 Insulindosisanpassungen innerhalb der letzten 14 Tage) konnten bezüglich des mittleren HbA1c- Wertes keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden (7,5 vs. 7,3%; n.s.). Bei der Betrachtung der HbA1c- Veränderungen im Verlauf der gesamten Behandlung in der Universitätspoliklinik konnten die Patienten mit häufigen Insulindosisanpassungen eine signifikant größere Verbesserung des HbA1c- Wertes erreichen (von $9,3 \pm 2,0$ auf $7,3 \pm 0,9$ %; $p < 0,001$). Dagegen verbesserten Patienten ohne Insulindosisanpassungen ihren HbA1c von $8,8 \pm 2,1$ auf $7,5 \pm 1,2$ % ($p < 0,001$). Die verhältnismäßig großen Standardabweichungen deuten auf eine große interindividuelle Streuung, wodurch das Ergebnis eher zurückhaltend zu betrachten ist.

In der vorliegenden Untersuchung betrug der mittlere HbA1c- Wert zum Zeitpunkt der Erhebung der Insulindosisanpassungen für das gesamte Kollektiv 7,4%. Dies ist vergleichbar mit einer großen Untersuchung aus dem Disease Management Programm Nordrhein von 2007. Dabei betrug der mittlere HbA1c- Wert für insulinbehandelte Patienten mit Typ 2 Diabetes 7,6%. (Hagen et al. 2008)

Auch bei der Analyse der Patienten mit konventioneller Insulintherapie ($n = 128$) gegenüber den Patienten mit intensivierter Insulintherapie ($n = 172$) konnten keine signifikanten Unterschiede im HbA1c festgestellt werden (CT vs. ICT: 7,3 vs. 7,4 %; n. s.). Dieses Ergebnis ist durchaus vergleichbar mit anderen Untersuchungen (Kloos et al. 2007, Miyashita et al. 2008). Eine Überlegenheit der intensivierten Insulintherapie hinsichtlich des HbA1c konnte nicht beobachtet werden. Allerdings sollte berücksichtigt werden, dass die vorliegende Untersuchung einen assoziativen Charakter trägt. Sie ist methodisch nicht darauf ausgelegt einen kausalen Zusammenhang zu zeigen

und unterliegt einigen Limitationen auf die im weiteren Verlauf eingegangen wird.

6. 4 Körpergewicht

Bei der Analyse der Veränderungen des Körpergewichtes ist aufgefallen, dass beide Gruppen (1. und 3. Insulindosisanpassungs- Tertil) einen signifikanten Anstieg des Körpergewichtes während des Untersuchungszeitraumes verzeichneten. Dabei unterschied sich der Anstieg zwischen den beiden Patientengruppen. Während Patienten ohne Insulindosisanpassungen $3,8 \pm 8,1$ % ihres Ausgangs- Körpergewichtes zugenommen haben waren es bei Patienten mit häufigen Insulindosisanpassungen $8,4 \pm 11,1$ % ($p= 0,001$). Betrachtet man die Absolutwerte, so stieg das Körpergewicht der Patienten im 1.Tertil um $3,3 \text{ kg} \pm 7,3 \text{ kg}$ (von 89,5 auf 92,8 kg). Bei Patienten im 3. Tertil stieg das Körpergewicht um $6,9 \text{ kg} \pm 9,5 \text{ kg}$ (von 87,8 auf 94,6 kg). Der Unterschied in der absoluten Gewichtszunahme war ebenfalls signifikant ($p=0,002$).

Aufgrund der physiologischen Insulinwirkung ist eine Gewichtszunahme bei insulinbehandelten Patienten nicht ungewöhnlich. Wenn man bedenkt, dass die Patienten ohne Insulindosisanpassungen deutlich niedrigere Insulinmengen benötigten (45,4 vs. 62,7 IE/d; $p= 0,001$), erscheint eine geringere Zunahme des Körpergewichtes logisch. Es ist denkbar, dass das Ergebnis durch das signifikant niedrigere Follow up der Patienten ohne Insulindosisanpassungen verfälscht wurde (5,3 vs. 8,7 Jahre; $p< 0,001$). Eventuell würden diese Patienten bei einem längeren Follow up mehr an Gewicht zunehmen. Andererseits war die Diabetesdauer der beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich (15,4 vs. 16,9 Jahre; n. s.), so dass anzunehmen ist, dass sich die Patienten in einem ähnlichen Stadium der Erkrankung befanden.

6. 5 Einfluss der strukturierten Patientenschulung

Alle Patienten in dieser Studie haben an strukturierten Schulungsprogrammen für Patienten mit Typ 2 Diabetes teilgenommen. Für insulinbehandelte Patienten mit Typ 2 Diabetes gibt es 2 verschiedene evaluierte Schulungsprogramme: ein Programm für Patienten mit konventioneller Insulintherapie (Müller et al. 1998) und ein Programm für Patienten mit intensivierter Insulintherapie. (Jörgens et al. 1993)

Während der strukturierten Schulung lernen die Patienten mit ihrer Erkrankung umzugehen. Dazu gehört auch eine adäquate Anpassung der Insulindosis aufgrund von Blutzuckerselbstkontrollen, der sportlichen Aktivität und den Kohlenhydrateinheiten der entsprechenden Mahlzeit. Deshalb ist es möglich, dass die geschulten Patienten der vorliegenden Untersuchung im Vergleich zu nicht geschulten Patienten ihre Insulindosis häufiger selbst anpassen.

Es konnte bereits in mehreren Studien gezeigt werden, dass der HbA1c- Wert durch die Teilnahme an einer strukturierten Schulung gesenkt werden kann. Beispielsweise wurde bei Patienten mit Typ 2 Diabetes eine HbA1c- Senkung von 2,0-2,2 % nach Schulungsintervention nachgewiesen (Müller et al. 1998). Eine weitere Studie berichtet von einer HbA1c Senkung von 10,0% auf 8,4% nach Teilnahme an einer strukturierten Patientenschulung für Patienten mit Typ 2 Diabetes. (Braun et al. 2008) Der positive Effekt der Schulungsintervention auf den HbA1c kann durch mehrere, sich gegenseitig beeinflussende Faktoren zustande kommen. Bei den bereits geschulten Patienten der vorliegenden Untersuchung konnte kein zusätzlicher Vorteil einer häufigen Insulindosisanpassung bezüglich des HbA1c gezeigt werden. Möglicherweise ist weniger die Häufigkeit der Insulindosisanpassung entscheidend, sondern eher die richtige und situationsgerechte Dosisanpassung.

Des Weiteren wird durch die Patientenschulung sowohl bei Patienten mit Typ 2 als auch mit Typ 1 Diabetes die diabetesbezogene Lebensqualität nach einem Jahr um 3,9 Punkte auf der ADDQoL-Skala erhöht. (Lowe et al. 2008)

Ein grundsächliches Problem bei der Analyse der Effektivität der Patientenschulung stellt die Komplexität dieser Intervention dar. Wenn eine komplexe Intervention wie die Patientenschulung einen insgesamt positiven Effekt zeigt, so ist es sehr schwer herauszufiltern, welche Komponente maßgebend zu diesem Erfolg beigetragen hat (Mühlhauser und Berger 2002). Somit sind Rückschlüsse bezüglich des Nutzens der Insulindosisanpassung, im Rahmen dieser umfangreichen und vielfältigen Intervention mit medikamentösen und nicht medikamentösen Ansätzen, nur bedingt möglich.

6. 6 Vergleich zwischen CT und ICT

Das Therapieregime (CT oder ICT) wird in der Regel in gemeinsamer Übereinkunft zwischen Patient und behandelten Arzt bei Beginn der Insulintherapie festgelegt. Dabei gehen verschiedene Überlegungen, wie Alltagsgewohnheiten, Berufstätigkeit, kognitive Leistungsfähigkeit und Persönlichkeit des Patienten in die Therapieentscheidung ein. Es gibt kein festgelegtes Schema nach dem die Patienten einem Therapieregime zugeordnet werden. Der behandelnde Arzt wählt die Behandlungsform, von der er am meisten überzeugt ist bzw. die ihm für den Patienten am geeignetsten erscheint.

In der vorliegenden Untersuchung wurden die Patientencharakteristika zwischen Patienten mit CT und ICT verglichen. Dabei konnte festgestellt werden, dass Patienten mit CT signifikant älter waren (CT vs. ICT: 69,0 vs. 65,1 Jahre; $p < 0,001$). Möglicherweise fällt die Entscheidung bei älteren Patienten eher auf eine CT, da diese aufgrund von Berentung häufiger einen geregelten Tagesablauf mit festen Essenszeiten haben. Es ist aber auch möglich, dass älteren Patienten eine komplexere Therapieform kognitiv nicht

zugetraut wird. Patienten mit CT hatten ein kürzeres Follow up (CT vs. ICT: 5,0 vs. 7,5 Jahre; $p < 0,001$). Gründe für die Unterschiede im Follow up konnten nicht ermittelt werden. Eine Vermutung ist, dass Patienten mit ICT aufgrund der komplexeren Behandlung häufiger und länger in einer tertiären Behandlungseinrichtung therapiert werden, während Patienten mit CT eher auf Hausarztbene versorgt werden. In der untersuchten Population hatte der Sozialstatus der Patienten keinen Einfluss auf die Therapieentscheidung. Die Unterschiede im Sozialstatus zwischen Patienten mit CT und ICT waren nicht signifikant (CT vs. ICT: $10,9 \pm 3,1$ vs. $10,4 \pm 3,3$; n. s.). Die Diabetesdauer und das Geschlecht hatten ebenfalls keinen Einfluss auf die Therapieentscheidung.

Bei der Auswertung hinsichtlich der unterschiedlichen Insulintherapien sollte berücksichtigt werden, dass CT und ICT zum Zeitpunkt der Querschnittuntersuchung anhand der letzten Insulininjektionen festgelegt wurden. Folglich kann nicht sichergestellt werden, dass Patienten im Verlauf des fünf- bis achtjährigen Follow up keine Wechsel zwischen konservativer und intensivierter Therapie vollzogen haben. Dies kann durchaus ein gravierender Störfaktor sein, welcher sich aber nur schwer abschätzen lässt. Außerdem ist auch die Definition von CT und ICT nicht einheitlich festgelegt. Bei einer von dieser Studie abweichenden Definition könnten sich möglicherweise andere Ergebnisse darstellen. Diese Probleme würden selbstverständlich bei einer prospektiven standardisierten Untersuchung nicht auftreten.

In der vorliegenden Untersuchung konnten verschiedene Assoziationen zwischen dem aktuellen Therapieregime und wichtigen Behandlungsparametern gezeigt werden. Die 128 Patienten (42,7 %), welche eine konventionelle Insulintherapie bekamen, haben ca. dreimal seltener ihre Insulindosis angepasst als die 172 Patienten (57,3 %) mit intensivierter Therapie (5,1 vs. 15,7 Insulindosisanpassungen/14 d; $p < 0,001$). Dabei

benötigten die Patienten mit ICT signifikant mehr Insulin als die Patienten mit CT (im Mittel: 63,2 vs. 38,7 IE/d; $p < 0,001$), mussten fast doppelt so häufig Insulin spritzen (im Mittel: 3,2 vs. 1,8 Injektionen/d; $p < 0,001$) und führten signifikant häufiger Blutglukoseselbstkontrollen durch (22,2 vs. 16,6 Tests/Wo.; $p < 0,001$). Trotz der höheren Insulindosis, der häufigeren Insulininjektionen, Blutzuckermessungen und Dosisanpassungen, konnte zu keinem Zeitpunkt der Untersuchung ein signifikanter Unterschied im HbA1c-Wert zwischen den Behandlungsgruppen gezeigt werden (mittlerer HbA1c im Verlauf der Untersuchung: CT vs. ICT: 7,7 vs. 7,8 %; n. s.). Zudem war das Körpergewicht zum Zeitpunkt der Querschnittsuntersuchung bei Patienten mit ICT signifikant höher (CT vs. ICT: $89,4 \pm 15,3$ vs. $95,2 \pm 19,6$ kg; $p = 0,006$). Der Anstieg des Körpergewichts während des Beobachtungszeitraumes war bei Patienten mit ICT ebenfalls größer (CT vs. ICT: $3,4 \pm 7,2$ vs. $6,8 \pm 9,0$ kg; $p < 0,001$). In der 4T-Studie, einer RCT zur Art der Insulintherapie bei Diabetes mellitus Typ 2, konnte während des einjährigen Follow up ebenfalls eine signifikant größere Gewichtszunahme bei Patienten mit ICT im Vergleich zur CT beobachtet werden (CT vs. ICT: $4,7 \pm 4,0$ vs. $5,7 \pm 4,6$ kg; $p = 0,005$). (Holman et al. 2007)

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die intensivierte Insulintherapie im Rahmen dieser Untersuchung häufiger bei jüngeren Patienten angewendet wurde. Die ICT war in der vorliegenden Untersuchung mit einer größeren Insulindosis sowie vermehrten Insulininjektionen und Blutzuckerselbstkontrollen verbunden. Eine Verbesserung bezüglich des glykämischen Parameters HbA1c im Vergleich zur konventionellen Insulintherapie konnte jedoch nicht beobachtet werden. Die größere Gewichtszunahme bei Patienten mit intensivierter Insulintherapie ist möglicherweise auf die höhere Insulindosis zurückzuführen

Unter Beachtung der Studienlimitation zeigen diese Assoziationen keine Vorteile der intensivierten Insulintherapie gegenüber der konventionellen Therapie.

6. 7 Regressionsanalyse

In der Regressionsanalyse mit den oben genannten Parametern (Alter, Diabetesdauer, BMI und andere) konnte ermittelt werden, dass lediglich die Anpassung der Insulindosis und die Anzahl der Blutglukoseselbstkontrollen einen signifikanten Einfluss auf den HbA1c- Wert haben. Dabei ist allerdings das Ausmaß der Korrelation äußerst gering. Mit jeder Insulindosisanpassung könnte demnach der HbA1c- Wert um 0,016 % gesenkt werden ($p=0,004$). Eine Blutglukoseselbstkontrolle würde laut diesem Modell den HbA1c- Wert sogar um 0,019 % steigen lassen ($p=0,043$). In Anbetracht dessen, dass die Regressionsanalyse einen R^2 Wert von 0,061 hat und damit nur 6,1 % der Varianz der abhängigen Variable (in diesem Fall letzter HbA1c- Wert) erklärt, sind die oben genannten Zusammenhänge nur von geringer Bedeutung.

6. 8 Diabetesbezogene Kosten

Der Diabetes mellitus ist die teuerste chronische Erkrankung in Deutschland. In der Hochrechnung für das Jahr 2001 betrugen die Summe aus direkten und indirekten Kosten des Diabetes mellitus rund 60 Mrd. €. (Hauner 2006) Ein großer Anteil der Kosten verteilt sich auf die zahlreichen Komplikationen und Folgeerkrankungen des Diabetes mellitus. (Koster et al. 2006) Zudem sind die durch Diabetes mellitus verursachten Kosten im Laufe der vergangenen Jahre angestiegen. Während im Jahr 2000 das Ausmaß der hochgerechneten bundesweiten direkten diabetesbezogenen Kosten mit 27,8 Mrd. € angenommen wurde, stiegen diese Kosten für das Jahr 2007 auf 42,0 Mrd. €. Im ähnlichen Ausmaß stiegen auch die hochgerechneten diabetesbezogenen Exzess- Kosten von 12,9 Mrd. € im Jahr 2000 auf 19,1 Mrd. € im Jahr 2007. Dies ist zum Teil auch durch einen in dieser Studie beschriebenen Anstieg in der Prävalenz des Diabetes mellitus während des Beobachtungszeitraumes begründet. Während im Jahr 2000 die Diabetes Prävalenz bei 6,5% der Bevölkerung lag, stieg sie im Jahr 2007 auf 8,9%. (Koster et al. 2010)

Der Anstieg der diabetesbezogenen Exzess- Kosten betrifft besonders die ambulante Versorgung der Patienten mit Diabetes. Neben einem Anstieg der Kosten für ambulante ärztliche Leistungen von 265 € (pro Pat.) im Jahr 2000 auf 339 € (pro Pat.) im Jahr 2007, stiegen auch die Ausgaben für die ambulant verordneten antidiabetische Medikamente von 508 € auf 559 € (jeweils pro Pat.). (Koster et al. 2010) In einer weiteren Untersuchung konnte ebenfalls ein Kostenanstieg im Bereich der ambulant verordneten antidiabetischen Medikamente im Zeitraum von 1994-2004 von 372 € auf 559 € beobachtet werden. (Rathmann et al. 2007)

In der vorliegenden Untersuchung wurde keine Kostenanalyse durchgeführt. Dennoch lässt sich aus den ermittelten Parametern vermuten, dass auch in der untersuchten Population die Therapiekosten während des Follow up angestiegen sind. Bei allen Patienten stieg während des durchschnittlichen Beobachtungszeitraums von 6,9 Jahren der Insulinbedarf, die Anzahl der Insulininjektionen und Blutglukoseselbstmessungen signifikant an. Dabei betrug die Zunahme der benötigten Insulinmenge im Verlauf des Beobachtungszeitraumes bei Patienten mit häufigen Insulindosisanpassungen 21,0 IE/d mehr als bei Patienten ohne Insulindosisanpassungen. Die Anzahl der selbständig durchgeführten Blutglukosekontrollen nahm im Verlauf um 6,1 Tests/ Wo. mehr zu als bei Patienten ohne Insulindosisanpassungen. Die aktuelle Insulindosis bei Patienten mit häufigen Dosisanpassungen war mit 77,3 IE/d um 23,7 IE/d höher und die Anzahl der Blutglukoseselbstkontrollen mit 26,3 Tests/Wo. um 7,7 Tests/Wo. höher als bei Patienten ohne Insulindosisanpassungen. Trotz der genannten Unterschiede war der HbA1c in beiden Gruppen gleich. Somit waren in dieser Untersuchung die durch Insulinbedarf und Blutglukoseselbstmessung verursachten Kosten für Patienten mit häufigen Dosisanpassungen höher, ohne zusätzlichen Nutzen für den klinischen Parameter HbA1c.

Die Therapiekosten von Patienten mit intensivierter Insulintherapie sind im Vergleich zu Patienten mit konventioneller Insulintherapie deutlich höher. Laut

Barmer GEK Arzneimittelreport betrugten die Kosten der, für die CT üblicherweise verwendeten, Mischinsuline (ATC- Codes: A10AD01, -04, -05) für das Jahr 2010 ca. 2,4 Mio. €. Dagegen betrugen die Kosten für die basalen und kurzwirksamen Insuline (ATC- Codes: A10AB01, -04, -05, -06, A10AC01, A10AE01, -04, -05), welche üblicherweise für die ICT verwendet werden, ca. 16,5 Mio. €. (Barmer-GEK 2010) Neben den Medikamentenkosten, sind die Kosten für die regelmäßigen Blutglukoseselbstkontrollen mit ca. 39% der diabetesbezogenen Therapiekosten bei einer ICT zu berücksichtigen. (Bierwirth et al. 2010)

Zum Zeitpunkt der Querschnittserhebung hatten die Patienten mit ICT eine um 35,3 IE pro Tag höhere Insulindosis, 2 Insulininjektionen pro Tag mehr und 8,1 Blutglukoseselbstmessungen pro Woche mehr als Patienten mit einer CT. Dabei unterschied sich der HbA1c- Wert nicht zwischen beiden Behandlungsgruppen. Zudem wurde eine größere Zunahme der Insulindosis, der Injektionen und der Blutglukoseselbstmessungen im Verlauf des Follow up bei Patienten mit ICT beobachtet. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass auch in der vorliegenden Population die Therapiekosten für Patienten mit ICT deutlich höher sind als für Patienten mit CT, ohne dass ein zusätzlicher Nutzen im Bezug auf den HbA1c beobachtet werden konnte.

In Anbetracht der steigenden Kosten für das Gesundheitssystem innerhalb der nächsten Jahre, ist es notwendig Therapieformen sowohl nach ihrem klinischen Nutzen als auch nach der Kosteneffektivität zu beurteilen. Da in drei prospektiven, randomisierten und kontrollierten Studien keine Vorteile der ICT gegenüber einer CT gezeigt werden konnten (Holman et al. 2007, Kloos et al. 2007, Miyashita et al. 2008), ist die ICT nicht als Standardtherapie für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 geeignet. Aus wirtschaftlicher Sicht muss die Therapie negativ bewertet werden. Möglicherweise gibt es bei bestimmten Untergruppen von Patienten (z.B. hoher Insulinbedarf, Neigung zu Unterzuckerungen) Vorteile einer ICT gegenüber der CT. Studien, die diese Untergruppen identifizieren gibt es aktuell nicht.

6. 9 Weitere Limitationen

Das Design der vorliegenden Untersuchung stellt eine Kombination aus Querschnittsanalyse und retrospektiver Verlaufsbeobachtung dar. Während die Anzahl der Insulindosisanpassungen im Zuge einer Querschnittsuntersuchung erfasst wurden, sind fast alle anderen Parameter der elektronischen Patientenakte EMIL[®] entnommen worden. Die retrospektive Betrachtung dieser Parameter wird durch die fehlenden Daten bezüglich der Insulindosisanpassungen innerhalb des gesamten Behandlungszeitraumes (zwischen 5 und 8 Jahren) eingeschränkt. Somit lässt sich keine Aussage zu den Langzeiteffekten von Insulindosisanpassungen treffen.

Die Einteilung des Patientenkollektivs nach CT und ICT erfolgte nach der Anzahl der Insulininjektionen zum Zeitpunkt der Querschnittsuntersuchung. Es konnte nicht analysiert werden, ob Patienten im Verlauf des Follow up zwischen den Behandlungsformen CT und ICT gewechselt haben. Somit könnten mögliche Therapieerfolge der falschen Therapieform zugeordnet werden.

Eine weitere Limitation der vorliegenden Studie besteht in der relativ kurzen Beobachtungsdauer. Es wurden nur die letzten zwei Wochen des Tagebuches untersucht. Die Patienten könnten in dieser Zeit aufgrund bestimmter Lebensumstände (z. B. Krankheit oder besondere sportliche Aktivität im Rahmen einer Kur) ein verzerrtes Bild der glykämischen Kontrolle bieten. Ebenso könnten die Anpassungsgewohnheiten aufgrund dieser besonderen Umstände beeinflusst werden. Gleichzeitig könnte man davon ausgehen, dass dieser Störfaktor gleichmäßig innerhalb der Gruppen verteilt sein müsste und insofern eine geringere Rolle spielt. In wie weit eine Erweiterung des Erfassungszeitraumes der Insulindosisanpassungen auf vier Wochen oder mehr sinnvoll wäre ist nicht geklärt. Dabei wäre die Interpretationsfähigkeit einer einzigen Insulindosisanpassung im Monat aus

klinischer Sicht schwierig. Da diesbezüglich aktuell keine allgemeinen Kriterien existieren bleibt dieser Sachverhalt bis auf weiteres ungeklärt.

Bei der vorliegenden Untersuchung handelt es sich um eine Querschnittsuntersuchung an gut charakterisierten Patienten der Ambulanz für Endokrinologie- und Stoffwechselstörungen einer Universitätsklinik. Damit ist das Patientenkollektiv an sich nicht repräsentativ für die Gesamtbevölkerung. Man kann nicht ausschließen, dass sich hier tendenziell um Patienten mit einem größeren medizinischen Problem einfinden. Der Effekt kann aber auch gegenteilig ausfallen.

Des Weiteren wurde das Auftreten von milden und schweren Hypoglykämien nicht erfasst. Bei Patienten mit Typ 1 Diabetes konnte in der DCCT Studie gezeigt werden, dass eine intensivierete Insulintherapie ohne Schulung durchaus eine erhöhte Häufigkeit von Hypoglykämien zur Folge hat. (DCCT 1993) Allerdings konnte dieser negative Effekt bei Patienten mit strukturierter Schulung nicht nachgewiesen werden (Sämann et al. 2005). In wie fern sich die Anpassung der Insulindosis durch die Patienten auf das Auftreten von Hypoglykämien auswirkt bleibt bislang unklar.

Außerdem wurden in der vorliegenden Untersuchung keine Folgeerkrankungen oder Komplikationen des Typ 2 Diabetes erfasst, sodass der Einfluss der Insulindosisanpassungen darauf nicht beurteilt werden kann.

Weiterhin ist der Einfluss des Sozialstatus auf die Anpassung der Insulindosis noch nicht hinreichend untersucht. Die vorliegende Studie zeigt zwar einen signifikanten, aber insgesamt geringen Unterschied zwischen den Patienten ohne Insulindosisanpassungen und der Gruppe mit den häufigen Dosisanpassungen (9,8 vs. 11,5 Punkte; $p < 0,001$).

Bei der statistischen Auswertung wurde eine Einteilung in Tertile vorgenommen. Durch den Vergleich des oberen mit dem unteren Tertil

werden die Patienten im mittleren Tertil nicht berücksichtigt. Die Einteilung in Tertile wurde einer Einteilung in Quartile vorgezogen, damit die Gruppe der nicht berücksichtigten Patienten so gering wie möglich gehalten werden konnte.

7. Schlussfolgerungen

Rund zwei Drittel der Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 passen ihre Insulindosis mindestens einmal innerhalb von 14 Tagen an. Patienten, welche häufig Insulindosisanpassungen praktizieren sind jünger, spritzen häufiger und insgesamt mehr Insulin und führen mehr Blutglukoseselbstkontrollen durch. Ein Zusammenhang zwischen Insulindosisanpassungen und dem HbA1c- Wert als Maß für die glykämische Kontrolle konnte nicht gezeigt werden. Ebenfalls konnten keine signifikanten Zusammenhänge zwischen Anzahl der Insulindosisanpassungen und BMI sowie Diabetesdauer beobachtet werden.

Der tatsächliche Nutzen der Insulindosisanpassungen für die Patienten mit Typ 2 Diabetes kann nur in einer randomisierten prospektiven Studie erfasst werden. Dabei sollten neben den Anpassungen der Insulindosis auch andere Formen der Dosisanpassung wie Nahrungsaufnahme und sportliche Aktivität standardisiert erfasst werden.

8. Literatur- und Quellenverzeichnis

- ACCORD. 2008. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med, 358 (24):2545-2559.
- ADA. 2010. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care, 33 Suppl 1:S62-69.
- ADVANCE. 2008. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med, 358 (24):2560-2572.
- Balkau B. 2000. The DECODE study. Diabetes epidemiology: collaborative analysis of diagnostic criteria in Europe. Diabetes Metab, 26 (4):282-286.
- Barmer-GEK. 2010. Arzneimittel-Report.
- Bierwirth RA, Kohlmann T, Moock J, Holle R, Landgraf W. 2010. [Costs of diabetes care and treatment satisfaction in type 2 diabetes patients treated with a basal-bolus (ICT) insulin regimen in outpatient care: results of the LIVE-COM study]. Med Klin (Munich), 105 (11):792-801.
- Braun A, Samann A, Kubiak T, Zieschang T, Kloos C, Muller UA, Oster P, Wolf G, Schiel R. 2008. Effects of metabolic control, patient education and initiation of insulin therapy on the quality of life of patients with type 2 diabetes mellitus. Patient Educ Couns, 73 (1):50-59.
- Brown SA. 1988. Effects of educational interventions in diabetes care: a meta-analysis of findings. Nurs Res, 37 (4):223-230.
- Chen HS, Wu TE, Jap TS, Lin SH, Hsiao LC, Lin HD. 2008. Improvement of glycaemia control in subjects with type 2 diabetes by self-monitoring of blood glucose: comparison of two management programs adjusting bedtime insulin dosage. Diabetes Obes Metab, 10 (1):34-40.
- Currie CJ, Peters JR, Tynan A, Evans M, Heine RJ, Bracco OL, Zagar T, Poole CD. 2010. Survival as a function of HbA(1c) in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. Lancet, 375 (9713):481-489.
- DAFNE. 2002. Training in flexible, intensive insulin management to enable dietary freedom in people with type 1 diabetes: dose adjustment for

- normal eating (DAFNE) randomised controlled trial. *BMJ*, 325 (7367):746.
- DCCT. 1993. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med*, 329 (14):977-986.
- DCCT. 1996. The absence of a glycemic threshold for the development of long-term complications: the perspective of the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes*, 45 (10):1289-1298.
- DDG. 2010a. http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/schulungsprogramme/Liste_anerkannter_Schulungs-_und_Behandlungsprogramme_DDG_01_2010.pdf, Zugriff 15.03.2010.
- DDG. 2010b. http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/PL_DDG2009_Behandlung_Typ2, Zugriff am 15.03.2010.
- Hagen B, Altenhofen L, Blaschy S, Breitenstein Y, Groos S, Kretschmann J. 2008. Qualitätssicherungsbericht 2008 Disease- Management- Programme in Nordrhein. Internetseite der KV Nordrhein, letzter Zugriff 14 01 11, http://www.kvno.de/downloads/quali/qualbe_dmp07.pdf.
- Hauner H. 2006. The costs of diabetes mellitus and its complications in Germany. *Dtsch Med Wochenschr*, 131 Suppl 8:S240-242.
- Hauner H, Hanisch J, Bramlage P, Steinhagen-Thiessen E, Schunkert H, Jockel KH, Wasem J, Moebus S. 2008. Prevalence of undiagnosed Type-2-diabetes mellitus and impaired fasting glucose in German primary care: data from the German Metabolic and Cardiovascular Risk Project (GEMCAS). *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 116 (1):18-25.
- Heidemann C, Kroll L, Icks A, Lampert T, Scheidt-Nave C. 2009. Prevalence of known diabetes in German adults aged 25-69 years: results from national health surveys over 15 years. *Diabet Med*, 26 (6):655-658.

- Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 2008. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 359 (15):1577-1589.
- Holman RR, Thorne KI, Farmer AJ, Davies MJ, Keenan JF, Paul S, Levy JC. 2007. Addition of biphasic, prandial, or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 357 (17):1716-1730.
- Janka HU, Michaelis D. 2002. Epidemiology of diabetes mellitus: prevalence, incidence, pathogenesis, and prognosis. *Z Arztl Fortbild Qualitatssich*, 96 (3):159-165.
- Jörgens V, Grusser M, Bott U, Muhlhauser I, Berger M. 1993. Effective and safe translation of intensified insulin therapy to general internal medicine departments. *Diabetologia*, 36 (2):99-105.
- Kalfhaus J, Berger M. 2000. Insulin treatment with preprandial injections of regular insulin in middle-aged type 2 diabetic patients. A two years observational study. *Diabetes Metab*, 26 (3):197-201.
- Kennedy L, Herman WH, Strange P, Harris A. 2006. Impact of active versus usual algorithmic titration of basal insulin and point-of-care versus laboratory measurement of HbA1c on glycemic control in patients with type 2 diabetes: the Glycemic Optimization with Algorithms and Labs at Point of Care (GOAL A1C) trial. *Diabetes Care*, 29 (1):1-8.
- Kloos C, Samann A, Lehmann T, Braun A, Heckmann B, Muller UA. 2007. Flexible intensive versus conventional insulin therapy in insulin-naive adults with type 2 diabetes: an open-label, randomized, controlled, crossover clinical trial of metabolic control and patient preference. *Diabetes Care*, 30 (12):3031-3032.
- Köhler C, Temelkova-Kurktschiev T, Schaper F, Fucker K, Hanefeld M. 1999. Prevalence of newly diagnosed type 2 diabetes, impaired glucose tolerance and abnormal fasting glucose in a high risk population. Data from the RIAD study using new diagnostic criteria for diabetes. *Dtsch Med Wochenschr*, 124 (37):1057-1061.

- Koster I, Hauner H, von Ferber L. 2006. [Heterogeneity of costs of diabetic patients: the Cost of Diabetes Mellitus Study]. *Dtsch Med Wochenschr*, 131 (15):804-810.
- Koster I, Huppertz E, Hauner H, Schubert I. 2010. Direct Costs of Diabetes Mellitus in Germany - CoDiM 2000-2007. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*.
- Kronsbein P, Jorgens V, Muhlhauser I, Scholz V, Venhaus A, Berger M. 1988. Evaluation of a structured treatment and teaching programme on non-insulin-dependent diabetes. *Lancet*, 2 (8625):1407-1411.
- Kumar PR, Bhansali A, Ravikiran M, Bhansali S, Dutta P, Thakur JS, Sachdeva N, Bhadada SK, Walia R. 2010. Utility of glycated hemoglobin in diagnosing type 2 diabetes mellitus: a community-based study. *J Clin Endocrinol Metab*, 95 (6):2832-2835.
- Kuver C, Beyer M, Gensichen J, Ludt S, Schmitz A, Szecsenyi J, Gerlach FM. 2004. [An assessment of patient education programmes for patients with type 1 and 2 diabetes, asthma and COPD, coronary heart disease, hypertension, congestive heart failure, and breast cancer in Germany]. *Z Arztl Fortbild Qualitatssich*, 98 (5):393-402.
- Larsen JR, Sjöholm H, Hanssen KF, Sandvik L, Berg TJ, Dahl-Jørgensen K. 2003. Optimal blood glucose control during 18 years preserves peripheral nerve function in patients with 30 years' duration of type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 26 (8):2400-2404.
- Lenz M, Steckelberg A, Richter B, Muhlhauser I. 2007. Meta-analysis does not allow appraisal of complex interventions in diabetes and hypertension self-management: a methodological review. *Diabetologia*, 50 (7):1375-1383.
- Ligthelm RJ. 2009. Self-titration of biphasic insulin aspart 30/70 improves glycaemic control and allows easy intensification in a Dutch clinical practice. *Prim Care Diabetes*, 3 (2):97-102.
- Lipscombe LL, Hux JE. 2007. Trends in diabetes prevalence, incidence, and mortality in Ontario, Canada 1995-2005: a population-based study. *Lancet*, 369 (9563):750-756.

- Lloyd A, Sawyer W, Hopkinson P. 2001. Impact of long-term complications on quality of life in patients with type 2 diabetes not using insulin. *Value Health*, 4 (5):392-400.
- Loveman E, Frampton GK, Clegg AJ. 2008. The clinical effectiveness of diabetes education models for Type 2 diabetes: a systematic review. *Health Technol Assess*, 12 (9):1-116, iii.
- Lowe J, Linjawi S, Mensch M, James K, Attia J. 2008. Flexible eating and flexible insulin dosing in patients with diabetes: Results of an intensive self-management course. *Diabetes Res Clin Pract*, 80 (3):439-443.
- Martin S, Schramm W, Schneider B, Neeser K, Weber C, Lodwig V, Heinemann L, Scherbaum WA, Kolb H. 2007. Epidemiology of complications and total treatment costs from diagnosis of Type 2 diabetes in Germany (ROSSO 4). *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 115 (8):495-501.
- Matthaei S, Bierwirth R, Fritsche A, Gallwitz B, Haring HU, Joost HG, Kellerer M, Kloos C, Kunt T, Nauck M, Schernthaner G, Siegel E, Thienel F. 2009. Medical antihyperglycaemic treatment of type 2 diabetes mellitus: update of the evidence-based guideline of the German Diabetes Association. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 117 (9):522-557.
- McCance DR, Hanson RL, Charles MA, Jacobsson LT, Pettitt DJ, Bennett PH, Knowler WC. 1994. Comparison of tests for glycated haemoglobin and fasting and two hour plasma glucose concentrations as diagnostic methods for diabetes. *BMJ*, 308 (6940):1323-1328.
- Meisinger C, Strassburger K, Heier M, Thorand B, Baumeister SE, Giani G, Rathmann W. 2009. Prevalence of undiagnosed diabetes and impaired glucose regulation in 35-59-year-old individuals in Southern Germany: the KORA F4 Study. *Diabet Med*, 27 (3):360-362.
- Michaelis D, Jutzi E. 1991. Epidemiologie des Diabetes mellitus in der Bevölkerung der ehemaligen DDR: Alters- und geschlechtsspezifische Inzidenz- und Prävalenzrends im Zeitraum 1960-1987. *Z klin Med*, 46:59-64.

- Miyashita Y, Nishimura R, Nemoto M, Matsudaira T, Kurata H, Yokota T, Yokota K, Tojo K, Utsunomiya K, Tajima N. 2008. Prospective randomized study for optimal insulin therapy in type 2 diabetic patients with secondary failure. *Cardiovasc Diabetol*, 7:16.
- Mühlhauser I, Berger M. 2002. Patient education - evaluation of a complex intervention. *Diabetologia*, 45 (12):1723-1733.
- Müller N, Schiel R, Osterbrink B, Holl RW, Kerner W, Hauner H, Beyer P, Hoyer H, Krug J, UA M. 2008. Care and Outcome in Patients with Diabetes Mellitus Type 1 and Type 2 in Specialized Practice, Diabetes Specialized Hospital and Diabetes Department of a Regional General Hospital in Germany 2005. *Diabetologie Stoffwechsel*, 3:41- 50.
- Müller UA, Muller R, Starrach A, Hunger-Dathe W, Schiel R, Jorgens V, Grusser M. 1998. Should insulin therapy in type 2 diabetic patients be started on an out- or inpatient basis? Results of a prospective controlled trial using the same treatment and teaching programme in ambulatory care and a university hospital. *Diabetes Metab*, 24 (3):251-255.
- Müller UA, Femerling M, Reinauer KM, Risse A, Voss M, Jorgens V, Berger M, Muhlhauser I. 1999. Intensified treatment and education of type 1 diabetes as clinical routine. A nationwide quality-circle experience in Germany. ASD (the Working Group on Structured Diabetes Therapy of the German Diabetes Association). *Diabetes Care*, 22 Suppl 2:B29-34.
- Müller UA, Müller N, Schiel R, Holl R, M N. 2008. Behandlungsqualität in Schwerpunktpraxis, Diabetesfachklinik und Akutkrankenhaus in der Bundesrepublik Deutschland 2005: Auswertung der Zertifizierungsdaten zur Diabeteseinrichtung DDG. *Diabetologie und Stoffwechsel* 3, Suppl 1, S115.
- Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, Kojima Y, Furuyoshi N, Shichiri M. 1995. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese

- patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract*, 28 (2):103-117.
- Padgett D, Mumford E, Hynes M, Carter R. 1988. Meta-analysis of the effects of educational and psychosocial interventions on management of diabetes mellitus. *J Clin Epidemiol*, 41 (10):1007-1030.
- Rathmann W, Haastert B, Icks A, Giani G. 2007. Trends in outpatient prescription drug costs in diabetic patients in Germany, 1994-2004. *Diabetes Care*, 30 (4):848-853.
- Rathmann W, Haastert B, Icks A, Lowel H, Meisinger C, Holle R, Giani G. 2003. High prevalence of undiagnosed diabetes mellitus in Southern Germany: target populations for efficient screening. The KORA survey 2000. *Diabetologia*, 46 (2):182-189.
- Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethercott S, Preiss D, Erqou S, Sattar N. 2009. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*, 373 (9677):1765-1772.
- Reichard P, Pihl M, Rosenqvist U, Sule J. 1996. Complications in IDDM are caused by elevated blood glucose level: the Stockholm Diabetes Intervention Study (SDIS) at 10-year follow up. *Diabetologia*, 39 (12):1483-1488.
- RKI GdB. 2010. Krankheitskosten in Mio. € für Deutschland. Gliederungsmerkmale: Jahre, Alter, Geschlecht, ICD10. Internetseite des RKI, letzter Zugriff 17 04 10, http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=i&p_aid=79017028&nummer=553&p_sprache=D&p_indsp=-&p_aid=76685568.
- Sämann A, Muhlhauser I, Bender R, Kloos C, Müller UA. 2005. Glycaemic control and severe hypoglycaemia following training in flexible, intensive insulin therapy to enable dietary freedom in people with type

- 1 diabetes: a prospective implementation study. *Diabetologia*, 48 (10):1965-1970.
- Shichiri M, Kishikawa H, Ohkubo Y, Wake N. 2000. Long-term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*, 23 Suppl 2:B21-29.
- Statistisches_Bundesamt. 2010. Krankheitskosten. Fachserie 12 Reihe 72 - 2002, 2004, 2006, 2008.
- Stone MA, Wilkinson JC, Charpentier G, Clochard N, Grassi G, Lindblad U, Muller UA, Nolan J, Rutten GE, Khunti K. 2010. Evaluation and comparison of guidelines for the management of people with type 2 diabetes from eight European countries. *Diabetes Res Clin Pract*, 87 (2):252-260.
- Thefeld W. 1999. [Prevalence of diabetes mellitus in the adult German population]. *Gesundheitswesen*, 61 Spec No:S85-89.
- UKPDS. 1998. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*, 352 (9131):837-853.
- Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. 2004. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*, 27 (5):1047-1053.
- Yki-Jarvinen H, Juurinen L, Alvarsson M, Bystedt T, Caldwell I, Davies M, Lahdenpera S, Nijpels G, Vahatalo M. 2007. Initiate Insulin by Aggressive Titration and Education (INITIATE): a randomized study to compare initiation of insulin combination therapy in type 2 diabetic patients individually and in groups. *Diabetes Care*, 30 (6):1364-1369.

9. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1 Beispiel für Insulindosisanpassung aus dem Schulungsmaterial für Patienten	26
Abb. 2 Beispiel eines Patiententagebuches mit markierten Insulindosisanpassungen	30
Abb. 3 Häufigkeitsverteilung der Insulindosisanpassungen bei Patienten mit mindestens einer Insulindosisanpassung während der letzten 14 Tage	36
Abb. 4 Prozentuale Verteilung der Patienten in den Insulindosisanpassungs-Tertilen	37
Abb. 5 Veränderungen des Körpergewichts im Vergleich zwischen dem 1. und 3. Tertil der Insulindosisanpassungen	39
Abb. 6 Veränderungen des HbA1c bei Patienten ohne und bei Patienten mit mehr als 13 Insulindosisanpassungen	41
Abb. 7 Häufigkeitsverteilung der Insulindosisanpassungen bei Patienten mit CT	45
Abb. 8 Häufigkeitsverteilung der Insulindosisanpassungen bei Patienten mit ICT	46

10. Tabellenverzeichnis

Tab. 1 Patientencharakteristika der gesamten Studienpopulation	35
Tab. 2 Insulinmenge, Anzahl der Insulininjektionen und Blutzuckerselbstkontrollen bei Patienten ohne, mit seltenen und mit häufigen Insulindosisanpassungen	43
Tab. 3 Patientencharakteristika von Patienten mit konventioneller und intensivierter Insulintherapie zum Zeitpunkt der Querschnittsuntersuchung	44
Tab. 4 Insulinmenge, Anzahl der Insulininjektionen und Blutzuckerselbstkontrollen bei Patienten mit konventioneller und intensivierter Therapie.....	48
Tab. 5 Unterschiede in der Gewichtszunahme bei Patienten mit CT und ICT, getrennt für 1. und 3. Tertil der Insulindosisanpassungen.....	50
Tab. 6 Selbstanpassung der Insulindosis in wichtigen Diabetesstudien	55

11. Danksagung

Hiermit möchte ich mich herzlich bei meinem Doktorvater Herrn Professor Dr. med. Ulrich Alfons Müller, Leiter der Poliklinik für Endokrinologie und Stoffwechselerkrankungen, Klinik für Innere Medizin III der Friedrich Schiller Universität Jena, für die intensive Betreuung und Unterstützung bei der Bearbeitung bedanken. Durch die wissenschaftlichen Abende, an denen Studien besprochen und aufkommende Fragen und Probleme bei der Doktorarbeit besprochen werden konnten, erlangte ich erste Einblicke in die kritische Bewertung wissenschaftlicher Studien. Außerdem bedanke ich mich für die Unterstützung bei der Vorstellung der Ergebnisse meiner Arbeit auf den verschiedenen Kongressen.

Weiterer Dank gilt Frau Dr. rer. nat. Nicolle Müller, wissenschaftliche Mitarbeitern in der Klinik für Innere Medizin III, Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechselerkrankungen und Herrn Dr. rer. nat. Thomas Lehmann, Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Dokumentation, die vor allen bei Fragen der statistischen Auswertungen der Untersuchungsergebnisse hilfreich zur Seite standen.

Besonderer Dank gilt allen Schwestern der Ambulanz für Endokrinologie und Stoffwechselerkrankungen, allen voran Schwester Sylvia Drewelow, ohne deren Hilfe eine reibungslose Organisation und Durchführung der Untersuchung nicht möglich gewesen wäre.

12. Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich- Schiller- Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Prof. Dr. U. A. Müller, Dr. rer. nat. Nicolle Müller und OA Christof Kloos,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Jena, 13.06.2011

Eugen Beluchin